

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der  
Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

Kritische Auswertung des PADUA-Scores  
zur Bewertung perioperativer  
Einflussfaktoren bei der Nierenteilresektion

Inauguraldissertation  
zur  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae  
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt  
von

Veronika Quetz  
geboren am 15.02.1990 in Stuttgart

**Gutachter:**

1. Gutachter:  
Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg  
Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin  
Rostock
2. Gutachter:  
Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel  
Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Mannheim
3. Gutachter:  
Prof. Dr. med. habil. Michael Fröhner  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum  
Dresden

**Datum der Einreichung:** 08. Dezember 2015

**Datum der Verteidigung:** 23. März 2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Anatomie und Funktion der Niere</b>	<b>1</b>
1.1.1. Makroskopischer Aufbau	1
1.1.2. Gefäß- und Nervenversorgung	1
1.1.3. Mikroskopischer Aufbau	2
1.1.4. Funktion	2
<b>1.2. Nierenzellkarzinom</b>	<b>2</b>
1.2.1. Epidemiologie	2
1.2.2. Risikofaktoren	3
1.2.3. Histopathologie	3
<b>1.3. Gutartige Veränderungen der Niere</b>	<b>5</b>
<b>1.4. Klinik und Diagnostik</b>	<b>7</b>
<b>1.5. Einteilungen</b>	<b>7</b>
<b>1.6. Therapie</b>	<b>9</b>
1.6.1. Operative Therapie	9
1.6.2. Alternativen zur operativen Therapie	12
1.6.3. Systemische Therapie	13
<b>1.7. Prognostische Scores für die perioperativen Komplikationen bei der Nierenteilresektion</b>	<b>14</b>
1.7.1. Der PADUA-Score	14
1.7.2. RENAL Nephrometry Score	17
1.7.3. C-Index-Score	18
<b>1.8. Prognose</b>	<b>18</b>
<b>1.9. Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>20</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Material</b>	<b>21</b>
2.1.1. Patientenauswahl	21

2.2. Methoden .....	22
3. Ergebnisse .....	25
3.1. Deskriptive Statistik.....	25
3.1.1. Patientencharakteristika.....	25
3.1.2. Morphologische und pathologische Merkmale.....	27
3.1.3. Operationsdaten .....	30
3.1.4. Postoperativ erhobene Daten .....	32
3.2. Regressionsanalyse .....	37
3.2.1. Binär logistische Regression.....	37
3.2.2. Lineare Regression.....	40
4. Diskussion .....	46
5. Zusammenfassung .....	55
6. Thesen .....	57
7. Literaturverzeichnis.....	58
8. Anhang.....	I
8.1. Danksagung.....	I
8.2. Eidesstattliche Erklärung.....	II
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellennachweis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V

# 1. Einleitung

Innerhalb der letzten Jahre entwickelte sich die operative Therapie von Nierentumoren von der radikalen Nephrektomie immer mehr in Richtung einer partiellen Nierenresektion. Diese Veränderung ist hauptsächlich auf die frühzeitige Diagnose und damit geringere Tumorgöße der Nierenzellkarzinome durch verbesserte bildgebende Diagnostik zurückzuführen. War es Anfangs nur bei Tumoren < 4cm indiziert, eine partielle Entfernung durchzuführen, geht die Tendenz heute immer stärker zu der Anwendung auch bei größeren Tumoren (1–5). Im Rahmen dieser veränderten chirurgischen Therapie entwickelten sich innerhalb der letzten Jahre verschiedene Scores, um den intra- und postoperativen Krankheitsverlauf anhand der Nutzung unterschiedlicher Tumorkriterien voraussagen zu können. Wegen der Aktualität des Themas unterliegt die Daten- und Ergebnislage einer ständigen Erweiterung, zu der diese Arbeit einen Teil beitragen soll. Es wird dabei der von Ficarra et al. 2009 entwickelte PADUA-Score zur Beurteilung postoperativer Komplikationen anhand anatomischer Kriterien nach partieller Nierenteilresektion (PN) im Fokus stehen. Es wurden über 5 Jahre Patientendaten gesammelt und ausgewertet, um eine unabhängige Anwendung des PADUA-Scores zu prüfen.

## 1.1. Anatomie und Funktion der Niere

### 1.1.1. Makroskopischer Aufbau

Zum grundlegenden Verständnis dieser Fragestellung soll im Folgenden einleitend ein kurzer Überblick über die anatomischen Verhältnisse der Niere gegeben werden (1–5).

Die Nieren sind paarige Organe, welche sich in retroperitonealer Lage beidseits der Wirbelsäule zwischen der 11. Rippe und der Unterkante des 3. Lendenwirbelkörpers befinden. Dabei ist die linke Niere etwas höher gelegen als die rechte, da diese durch die Leber nach unten verlagert wird. Ihre gesamte Ausrichtung reicht vom stärker medial-posterior gelegenen Oberpol zum nach anterior-lateral gerichteten Unterpol.

Makroskopisch hat die Niere ein bohnenförmiges Äußeres mit einer konvexen Seite zur lateralen und der konkaven Seite zur medialen Körperhälfte. An der medialen Seite liegt der Hilus renalis mit Gefäßen und Ureter.

Die Ausmaße der Niere betragen in der Länge 10-12 cm, die Breite liegt bei 6 cm und die anterior-posteriore Ausdehnung bei circa 4 cm. Das Gewicht variiert zwischen 120-200 g (6).

Umgeben ist die Niere von einer Organkapsel (Capsula fibrosa). Daran angrenzend folgt eine Fettschicht (Capsula adiposa), die wiederum von der Gerota-Faszie (Fascia renalis), welche auch die Nebenniere umkleidet, bedeckt wird.

### 1.1.2. Gefäß- und Nervenversorgung

Die arterielle Versorgung der Niere wird durch eine rechte und linke Arterie renalis, welche direkt der Aorta entspringen, gewährleistet. Die venöse Versorgung läuft über parallel zu den Arterien verlaufende Venen mit Mündung in die Vena cava.

Der sympathische Nervenplexus tritt zusammen mit den arteriellen Gefäßen in die Niere ein, parasympathische Äste entspringen direkt als Rami renales dem Nervus vagus.

# 1. Einleitung

---

## 1.1.3. Mikroskopischer Aufbau

Mikroskopisch lässt sich die Niere in zwei Gewebe gliedern, die außen liegende Rinde (Cortex renalis) und das innen liegende Mark (Medulla renalis).

Innerhalb des Markes lassen sich die Markpyramiden finden, welche den Urin über ihre nach innen ausgerichteten Papillen an das Nierenkelchsystem weiterleiten. Aus dem Nierenkelchsystem gelangt der Urin in das Nierenbecken, aus welchem die Ureteren zum Weitertransport Richtung Blase entspringen.

Die Nierenrinde ist zwischen den Markpyramiden säulenförmig angeordnet (Columnae renalis oder Bertinische Säulen). In ihr verlaufen die Markstrahlen (Radii medullares) als Ausläufer der Pyramiden.

Histologisch lassen sich in der Niere jeweils rund 1,2 Millionen Nephrone nachweisen, welche sich aus Nierenkörperchen (Malpighi-Körperchen, Corpusculum renale) und Nierentubuli zusammensetzen. In den Nierenkörperchen, genauer gesagt innerhalb des Glomerulums, findet die Filtration von 100 ml/min mit kleinemolekular gelösten Stoffen statt, was einem Dreifachen des gesamten Körperwassers entspricht (7). Ein Großteil der filtrierten Flüssigkeit wird innerhalb der Nierentubuli rückresorbiert, zusätzlich befreit sich der Körper über sekretorische Mechanismen von unbrauchbaren Substanzen.

## 1.1.4. Funktion

Die Niere ist ein Organ, welches mit ihren vielfältigen Aufgaben auf verschiedenen Ebenen in die Funktion des Körpers eingebunden ist. Sie stellt das zentrale Organ für die Regulation des Wasserhaushaltes und damit der Blutdruckregulation dar.

Mechanismen sind einerseits die Filtration und Resorption von Flüssigkeit und damit die Adaptation des intravasalen Druckes an entsprechende Situationen, andererseits die Messung des Blutdruckes- und des Natriumgehaltes über Druck- und Chemorezeptoren, was zur hormonellen Ausschüttung von Renin führt. Damit können anschließend über den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regelkreislauf weitere Anpassungsprozesse initiiert werden.

Weitere wichtige Aufgaben sind die Elimination von metabolischen und toxischen Abfallprodukten und die Regulation des Elektrolyt- und Säure-Base-Gleichgewichtes durch filtrierende, diffusive und sekretorische Prozesse.

Auf hormoneller Ebene ist die Niere neben der Blutdrucksteuerung durch Renin in die Regulation der Erythropoese durch Erythropoetin-Synthese und über Calcitriol-Bildung in die des Calciumsstoffwechsels eingebunden.

Neben der Leber stellt die Niere das wichtigste Organ der Glukoneogenese dar.

## 1.2. Nierenzellkarzinom

### 1.2.1. Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom (NZK) macht ca. 2-3% aller malignen Organveränderungen mit einer Inzidenz von 5,8/ 100.000 und einer Mortalität von 1,4/ 100.000 weltweit aus (8). Es stellt mit rund 90% die häufigste maligne Veränderung der Niere dar.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt, wobei für Männer im

# 1. Einleitung

---

Vergleich zu Frauen ein 1,5 : 1,0 erhöhtes Risiko für die Erkrankung gilt (8,9).

In Deutschland lies sich für das Jahr 2011 eine Neuerkrankungsrate von 9.034/ 100.000 für Männer und 5.593/100.000 für Frauen festhalten. Die Letalitätsrate lag mit 3.223/100.000 bei Männern etwas höher als 2.104/100.000 bei Frauen.

Die Erkrankungshäufigkeit ist weltweit steigend. Innerhalb der letzten Jahre war ein Anstieg von ca. 2% weltweit und in Europa sichtbar, wobei in den skandinavischen Ländern seit den 1980er Jahren und in Frankreich, Deutschland, Österreich und den Niederlanden seit den 1990er Jahren ein Rückgang vermerkt werden kann. Trotzdem zeigen andere europäische Ländern weiterhin eine steigende Inzidenz (Kroatien, Estland, Griechenland, Irland, Slowakei) (8).

## 1.2.2. Risikofaktoren

Es werden unterschiedliche an der Entstehung des Nierenzellkarzinoms beteiligte Faktoren diskutiert. Neben dem Rauchen als wichtigen Risikofaktor und einer positiven Familienanamnese (relatives Risiko bei Verwandten 1. Grades 1,1-1,7), spielen Hypertonus, Übergewicht und Diabetes mellitus eine Rolle. Hormonelle und genetische Syndrome (z.B. Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, tuberöse Sklerose), chronische Nierenschäden inklusive von Dialyse und Nierentransplantation sowie verschiedene Umweltfaktoren (Blei, Asbest, Kadmium, Arsen, aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen) gelten ebenfalls als prädisponierende Ursachen (8,10). Letztgenanntes gilt vor allem für das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes, welches jedoch eine andere Tumorentität darstellt.

## 1.2.3. Histopathologie

Histologisch lassen sich die Nierenkarzinome verschiedenen Entitäten zuordnen, die sich bezüglich Morphologie, molekular-genetischer Ausprägung und dem jeweiligen Wachstums- und Metastasierungsverhalten unterscheiden.

### Klarzelliges NZK

Das klarzellige NZK macht mit 80-90% den größten Teil der Renalzellkarzinome aus. Es hat seinen Ursprung im proximalen Tubulus und erscheint mikroskopisch mit hellem und klarem Zytoplasma (8). Manifestationen finden sich auf beiden Nierenseiten gleichermaßen, in weniger als 5% kommt es zu einem bilateralen Befall.

Tumore vom klarzelligen Typ zeigen ein wesentlich früheres und aggressiveres Metastasierungsverhalten als Tumore des gleichen Stadiums vom papillären und chromophoben Zelltyp, wobei das Metastasierungsrisiko mit Größe des Tumors ansteigt. Auch hinsichtlich des Wachstumsmusters besteht ein größeres Risiko für mikrovaskuläre sowie für lymphatisch-kapilläre Invasion (11).

Bevorzugter Metastasierungsort ist die Lunge über den hämatogenen Metastasierungsweg, zusätzlich lässt sich häufig ein Lymphknotenbefall nachweisen. Besonderheiten des klarzelligen Nierenzellkarzinoms sind ein Auftreten von Metastasierungsbefunden kontralateral der Fundstelle des Primärtumors, sowie eine Manifestation der Metastasen nach langer Latenzzeit von mehr als

## 1. Einleitung

---

zehn Jahren (12).

Damit zeigt dieser Tumor eine im Vergleich zu den anderen histologischen Typen relativ schlechte Prognose. In circa 8% der Fälle lässt sich eine sarkomatoide Ausprägung des klarzelligen Tumors nachweisen. Dabei kommt es zu histologischen Veränderungen wie spindelförmiger, eosinophiler oder fibroblastoider Transformation. Diese Befunde gehen mit einer wesentlich schlechteren Prognose einher, das mediane Überleben liegt hier bei 3 bis 10 Monaten (13).

Das klarzellige NZK kommt vermehrt bei verschiedenen genetischen Syndromen, wie dem Birt-Hogg-Dubé-Syndrom und der tuberösen Sklerose, vor (8).

### **Papilläres NZK**

Mit 10-15% ist das papilläre NZK die zweithäufigste histologische Tumorentität und entsteht ebenfalls im Bereich des proximalen Tubulus.

Eine Besonderheit des papillären Tumors ist die häufiger bilaterale und multifokale Ausprägung, wobei es unklar bleibt, ob es sich hierbei um unabhängige maligne Transformationen oder um intrarenale Metastasierungsherde handelt (14).

Die papillären Nierenzellkarzinome lassen sich aufgrund histologischer und prognostischer Merkmale zwei Untergruppen zuordnen: Typ I mit basophilem Zytoplasma und einzelschichtig an der Basalmembran angeordnet, Typ II mit eosinophiler Erscheinung und schlechterer Prognose (15).

Auch beim papillären NZK lassen sich in manchen Fällen genetische Veränderungen nachweisen. Dabei spielt das HPRC (hereditary papillary renal carcinoma) eine Rolle, welches sich durch Auftreten eines papillären NZK vom Typ-I und einer Mutation im met-Protoonkogen auszeichnet.

Die zweite wichtige Mutation geht mit der Kombination aus kutaner und uteriner Leiomyomatose und einem papillären NZK vom Typ II (HLRCC: hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma) einher. Diese Form hat einen sehr aggressiven Verlauf (16).

Die 5-Jahre-Überlebensrate liegt für das papilläre Nierenzellkarzinom bei ca. 85% im Vergleich zum klarzelligen Typ mit einer Rate von ungefähr 78% (17).

### **Chromophobes NZK**

Das chromophobe Nierenzellkarzinom entsteht aus Zellen des distalen Tubulus. Die Prävalenz liegt bei 2-4% aller Renalzellkarzinome. Frauen wie Männer erkranken mit nahezu gleicher Häufigkeit und in allen Altersklassen. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 100% hat diese Form die beste Prognose aller Nierenzellkarzinomen.

### **Weitere NZK**

Ein an allen Nierenzellkarzinomen gemessener sehr seltener Nierentumor ist das Ductus-Bellini-Karzinom mit einer Prävalenz von < 1%. Die 5-Jahre-Überlebensrate liegt bei nur 45,3-58% (12,18).

Weitere Zelltypen werden der Kategorie der „nicht-klassifizierbaren NZK“ zugeordnet.



## 1. Einleitung

**Tabelle 1: Hereditäre Nierenzellkarzinome (19)**

Erkrankung	genetische Veränderung	renale Manifestation	weitere klinische Manifestationen
von Hippel-Lindau Syndrom (VHL)	VHL, 3q25-26	Klarzelliges NZK (bilateral, multipel)	zentralvenöse und retinale Hämangioblastome, Pankreaszysten, neuroendokrine Tumoren, Phäochromozytom, Endolymphsacktumoren
Hereditary papillary RCC (HPRC)	MET, 7q31	Papilläres NZK (bilateral, multipel)	
Hereditary leiomyomatosis RC (HLRCC)	FH, 1q42-43	Papilläres NZK (unilateral, solitär)	kutane und uterine Leiomyome, Leiomyosarkome
Birt-Hogg-Dubé Syndrom (BHD)	BHD, 17q11.2	Onkozytisch-chromophobes NZK, Chromophobes NZK, Klarzelliges NZK, Onkozytom	Fibrofollikulom, Trichodiskom, Acrochorda, Pneumothorax, kolorektale Polypen
Tuberöse Sklerose (TSC)	TSC1, 9q34 TSC2, 16q13	Klarzelliges NZK, Angiomyolipom	faziale Angiofibrome, periunguale Fibrome, shagreen patches, Hypopigmentierungen, kortikale Hamartome, Nierenzysten, kardiale Rhabdomyome, retinale Hamartome

### 1.3. Gutartige Veränderungen der Niere

Durch die zunehmend verbesserte Bildgebung werden immer häufiger auch gutartige Neubildungen der Niere als Zufallsbefund diagnostiziert.

Da sich auch die Daten dieser Arbeit teilweise auf gutartige Neubildungen beziehen, wird im Folgenden eine kurze Übersicht über die hier relevanten Veränderungen gegeben.

#### Onkozytom

Das Onkozytom stellt eine gutartige epitheliale Neoplasie der Niere dar. Der Tumor imponiert durch große eosinophile und Mitochondrien-reiche Zellen und lässt sich im CT mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit durch scharf abgrenzbare Ränder und eine homogene Struktur von bösartigen Veränderungen unterscheiden (20). Bei einer sicheren Diagnose kann auf eine Intervention verzichtet werden.

# 1. Einleitung

---

## Angiomyolipom

Das Angiomyolipom tritt meist innerhalb der Nierensinus oder in peripheren Regionen auf. Histologisch lässt sich ein buntes Bild mit unterschiedlichen Anteilen an Fettgewebe, glatten Muskelzellen und Blutgefäßen nachweisen. Ein multifokales Wachstum sowie die Ausdehnung auf angrenzende Strukturen sind möglich, wodurch diese Veränderung im CT als bösartiger Tumor missinterpretiert werden kann.

## Weitere gutartige Veränderung

Zystische Veränderungen finden sich bei mehr als einem Drittel der über 50-Jährigen. Sie werden meist als Zufallsbefunde bei der abdominalen Bildgebung entdeckt und verhalten sich in der Regel klinisch unauffällig.

Für die zystischen Läsionen kommen viele Ätiologien in Frage. Neben dem Vorkommen bei hereditären Erkrankungen (z.B. Multicystic dysplastic kidney - MDPK, autosomal recessive polycystic kidney disease - ARPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease – ADPKD) werden sie gehäuft bei dialyse-pflichtigen Patienten gefunden (21).

Die Einteilung von Nierenzysten erfolgt mit Hilfe von Bildgebung nach Bosniak, welcher 1986 mittels CT-Analysen eine Untergliederung in einfache und komplizierte Zysten vornahm. Diese Kategorisierung ist von Bedeutung hinsichtlich der Einschätzung des Risikos maligner Entartung (22,23).

**Tabelle 2: Bosniak- Klassifikation**

Bosniak-Kategorie	malignes Entartungsrisiko (%) und Maßnahmen	morphologisches Korrelat
I	< 1, keine weiteren Maßnahmen notwendig	glattwandig, dünn, scharf-begrenzte und ebenmäßige Wand, keine Kalzifizierung, homogene Zysten-Echogenität
II	< 3 keine weiteren Maßnahmen notwendig	feine Kalzifizierung innerhalb Septen oder Wand, Durchmesser < 3 cm, hyperdense Zyste
IIF	5-10 Follow-up empfohlen	multiple dünne Septen, Kalzifikationen, intrarenal, > 3 cm, keine Kontrastmittel-Anreicherung
III	40-60 Exzision empfohlen	verdickte Wand, irreguläre Kalzifikationen, dicke Septen, Kontrastmittel-Anreicherung
IV	> 80 Exzision empfohlen	große zystische Komponenten, irreguläre Kanten, solide Kontrastmittel-Anreicherungen Septen unabhängig

Auch hierbei spielt die nicht hundertprozentige Gutartigkeit in der CT-Diagnostik klinisch eine große Rolle.

## 1. Einleitung

---

### 1.4. Klinik und Diagnostik

Tumoren der Niere sind oft bei Diagnose asymptomatisch, da sie in circa 50% der Fälle als Zufallsbefund während einer radiologischen Untersuchung entdeckt werden.

Die früher häufig, heute immer seltener auftretende klinische Trias (Makrohämaturie, Flankenschmerz und tastbare Raumforderung) sind aufgrund zunehmend frühzeitiger Diagnose selten geworden. 30% der klinisch auffälligen Tumoren äußern sich in Form paraneoplastischer Syndrome, zu denen zum Beispiel das Auftreten von Hypertonie, Fieber unklarer Genese oder Hyperkalzämie gehören (24).

In weit fortgeschrittenen Stadien kommen die durch Metastasen ausgelösten Symptome, wie zum Beispiel Knochenschmerzen oder anhaltender Husten hinzu (8).

Neben der Sonographie, der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie als bildgebenden Untersuchungen zur Diagnostik und Therapieplanung steht prinzipiell die Biopsie zur Verfügung. Diese erleichtert die histologische Klassifizierung und die damit verbundene Einschätzung bezüglich unklarer Malignität, abwartender oder ablativer Therapie und der Zuordnung einer passenden Target-Therapie (8). Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass die Biopsie aufgrund der Eindeutigkeit bildgebender Diagnostik in der Regel nicht notwendig ist.

Auch wenn die Spezifität und Sensitivität der Nierenbiopsie hoch sind und nur 10-20% zu einem ergebnislosen Befund führen, müssen die Risiken der Tumorverschleppung, Infektion, Hämatom, Fistel- und Pneumothorax-Bildung berücksichtigt werden (25,26).

### 1.5. Einteilungen

#### TNM-Klassifikation

Die Einteilung des Nierenzellkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation durch die Union International Contre le Cancer (UICC), welche 2010 überarbeitet wurde und durch vielfache Studien gesichert ist (27).

**Tabelle 3: TNM- Stadium des Nierenzellkarzinoms**

T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor begrenzt auf die Niere, < 7 cm
T1a	Tumor < 4 cm
T1b	Tumor 4-7 cm
T2	Tumor begrenzt auf Niere, > 7 cm

## 1. Einleitung

T2a	Tumor 7-10 cm
T2b	Tumor $\geq 10$ cm
T3	Tumor infiltriert das perirenale Fettgewebe oder große Venen, keine Infiltration der ipsilaterale Nebenniere oder der Gerota-Faszie
T3a	Tumorausdehnung in Nierenvene, ihre Segmente oder perirenales Fettgewebe, keine Infiltration der Gerota-Faszie
T3b	Tumorausdehnung in V. cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumorausdehnung in V. cava oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Venenwand
T4	Tumorausdehnung über Gerota-Faszie hinaus
<b>N-Regionale Lymphknoten</b>	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für regionale Lymphknoten
N1	Metastase in regionalen Lymphknoten
<b>M-Fernmetastasen</b>	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Durch diese Klassifikation lässt sich das anatomische und prognostische Staging nach UICC vornehmen:

**Tabelle 4: Tumorstadien nach UICC des Nierenzellkarzinoms**

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Stadium IV	T4 alle T alle T	N0, N1 N2 alle N	M0 M0 M1

# 1. Einleitung

---

## **Robson-Einteilung**

Die früher übliche Einteilung nach Robson (1969) wurde weitestgehend durch die TNM-Klassifikation ersetzt und wird heute nur noch in den USA benutzt.

## **Fuhrman-Grading**

Es wird für das histopathologische Grading der Nierenzellkarzinome die 1982 durch Fuhrman entwickelte Einteilung verwendet. Besonders fokussiert wird dabei auf die Kerngröße, die Form und die Prominenz der Nucleoli (28).

**Tabelle 5: Fuhrman- Einteilung**

Grad I	Zellen mit kleinem (ca. 10 µm), runden Kern, unauffällige oder keine Nucleoli
Grad II	Zellen mit unregelmäßigen Kernen (ca. 15 µm), Nucleoli unter starker Vergrößerung sichtbar (400x)
Grad III	Zellen mit großem (ca. 20 µm) und auffällig unregelmäßigen Kern, Nucleoli bei weniger Vergrößerung sichtbar (100x)
Grad IV	wie Grad III, zusätzlich bizarre, multilobuläre Nucleoli und Chromatin-Ansammlungen

## **International Society of Urological Pathology Grading (ISUP)**

2012 entstand anlässlich einer Konferenz der International Society of Urological Pathology eine neue Einteilung zur Bestimmung prognostischer Faktoren, Staging und immunhistochemischer sowie molekular-biologischer Einflüsse (29). Nach der Einteilung werden die Grade 1-3 nach Fuhrman anhand der Kernpolymorphie bestimmt, bei Grad 4 spielen neben Kernpolymorphien, Tumor-Riesenzellen und die sarkomatoide bzw. rhabdoide Differenzierung eine Rolle. Weitergehend sind die mikrovaskuläre Invasion und die histologische Differenzierung als prognoseweisende Faktoren zu berücksichtigen (29).

## **1.6. Therapie**

### **1.6.1. Operative Therapie**

Therapieansätze zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms sind abhängig von der Tumorgöße, der Lokalisation, dem Stadium, der verbleibenden Nierenfunktion, dem Gesundheitszustand des Patienten sowie vorhandenen Komorbiditäten.

Die chirurgische Entfernung stellt als einzige kurative Therapie die Grundlage der Behandlung dar. Dabei wird zwischen der früher standardmäßig angewandten radikalen Nephrektomie (RN) und der sich immer weiter verbreitenden partiellen Nephrektomie (PN) unterschieden.

## 1. Einleitung

---

Mit der voranschreitenden Qualität bildgebender Diagnostik werden Tumoren der Niere in immer früheren Stadien entdeckt. Anhand dieser oftmals weniger als 4 cm großen, pathologischen Befunde, wurde die radikale Nephrektomie immer mehr in Frage gestellt. In den vergangenen Jahren hat sich somit eine Präferenz hin zur partiellen Nierentumorentfernung in offener oder laparoskopischer Operationsweise ergeben (partielle Nephrektomie, PN). Die zu Beginn noch engen Indikationsstellungen der PN haben sich inzwischen ausgeweitet und stellen heute das Mittel der Wahl bei der Therapie von Tumoren bis zu 7 cm Größe dar (30,31).

Auf der einen Seite reduzieren sich damit die postoperativen Funktionseinschränkungen, wie sie bei der vollständigen Entfernung der Niere - hier spielt vor allem die chronische Niereninsuffizienz eine große Rolle – vorkommen können (32). Außerdem wird eine Übertherapie benigner renaler Veränderungen vermieden (31).

Auf der anderen Seite bedarf es eines präoperativ exakten Stagings sowie einer Aussage über die anatomischen Eigenschaften des Tumors.

Die PN stellt einen großen Fortschritt in der Entwicklung der Therapie des Nierenzellkzinoms dar, jedoch unter genauer Abwägung der Indikationen. Bei bereits weit fortgeschrittenen und ungünstig gelegenen Tumoren sowie bei gesundheitlichen Einschränkungen kommt ein solcher Eingriff nicht in Frage (8).

Die PN kann in offener, laparoskopischer oder roboterassistierter Verfahren durchgeführt werden, was abhängig von der Ausstattung des Zentrums und dem durchführenden Operateur ist. Hinsichtlich der Komplikationsrate der PN unterscheiden sich das offene und das laparoskopische Verfahren kaum (33). Die Laparoskopie bietet Vorteile durch verminderten Blutverlust und verkürzten Krankenhausaufenthalt, jedoch muss die Indikation auf möglichst kleine und peripher gelegene Tumoren beschränkt bleiben.

Die roboterassistierte PN befindet sich momentan noch im Entwicklungsstadium, jedoch mit zunehmender Anwendung. Zwar ist sie im Vergleich zum offenen und laparoskopischen Verfahren kostspieliger, jedoch wird prognostiziert, dass sie mit einer geringeren Mortalitäts-, Transfusions- und Krankenhausaufenthaltsrate verbunden sei (34,35).

In den vergangenen Jahren wurde der Fokus vieler Studien und Veröffentlichungen auf die Ausweitung der Indikation zur Nierenteilresektion gelegt.

Leitliniengerecht wird die partielle Entfernung standardmäßig bei kleinen tumorösen Veränderungen (T1a, Größe  $\leq 4$ cm) angewendet. Auch die meisten Studien stimmen damit überein (1). Seit einigen Jahren wird auch für größere Tumorausdehnungen die PN diskutiert, da sich der postoperative Verlauf auch bei Durchmessern  $> 4$  cm nicht signifikant verschlechtert (2–5).

Die Indikation zur Nierenteilresektion, unabhängig von der Tumorgöße, liegt bei verminderter Nierenfunktion der kontralateralen Niere - wie sie bei beidseitigem Tumorleiden, dem chronischen Nierenversagen oder bei Einzelniere vorkommen - in jedem Fall vor (36).

Relative Indikation stellt ein in absehbarer Zeit auftretender Nierenfunktionsverlust der Gegenseite, wie sie beispielsweise bei Vaskulitiden und polyzystischen Nephropathien auftreten können, dar. Patienten, die unter Nierenzellkarzinomen genetischer Ursache leiden, profitieren durch den Organerhalt ebenfalls von einer Teilresektion (8).

## 1. Einleitung

Kontrovers werden das Outcome und die postoperativen Überlebenschancen der radikalen Nephrektomie (RN) und partiellen Nierenteilresektionen diskutiert. Einige Autoren proklamieren die überwiegende Gleichheit beider Verfahren, andere wiederum sehen Vorteile in einem der beiden Verfahren (36-38).

Durch den Organerhalt bei der PN und die damit weniger stark geminderte GFR kann eine Reihe von Komorbiditäten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Anämie, Malnutrition und Neuropathie und damit das Risiko an nicht-Krebs-assoziierten Erkrankungen zu sterben, gesenkt werden (39,40).

Eine erhöhte Gefahr bei der PN besteht hinsichtlich der Invasion perirenalen Fettgewebes. Daneben bleibt die Anwendung der PN bei Tumoren mit hohem Risikoprofil (Größe > 7 cm, UICC III-IV, pT3) eine noch unzureichend evaluierte Indikation (39). Einige Studien zeigen aber gegensätzliche Ergebnisse, bei denen die RN ein verbessertes kardiovaskuläres Outcome zeigte (31,41).

Zur Therapieplanung lässt sich der unten aufgeführte Algorithmus zu Hilfe nehmen (8). Darüber hinaus bedarf es jedoch einer individuellen Betrachtung jedes Tumors, vor allem hinsichtlich der anatomischen Gegebenheiten.

**Tabelle 6: Therapeutische Maßnahmen**

Stage	chirurgische Maßnahme	chirurgisches Vorgehen	Empfehlungen
T1	PN	offen laparoskopisch	Standard optional in erfahrenen Zentren
	RN	laparoskopisch offen	bei Patienten mit Kontraindikation einer PN
T2	RN	laparoskopisch offen	Standard Standard, jedoch höhere Mortalität
	PN		selektive Patienten in erfahrenen Zentren
T3, T4	RN	offen laparoskopisch	Standard selektiv

Die Operation erfolgt, abhängig von der Tumorgöße in der Regel unter ischämischen Bedingungen. Bei kleinen Tumoren kann der Durchblutungsstopp vernachlässigt werden, bei größeren Tumoren ist die Präparation in Ischämie notwendig.

Grundsätzlich kann in kalter oder warmer Ischämie operiert werden. Die Operation unter hypothermen Bedingungen bietet jedoch höhere Sicherheit bei längerer Operationsdauer. Bei Operation in warmer Ischämie sollte eine Durchblutungsunterbrechung von mehr als 20 Minuten

## 1. Einleitung

---

vermieden werden, da dies zu irreversiblen Nierenschäden führen kann (42). Durch kalte Ischämie lassen sich Schäden an der Niere bei bis zu 2 Stunden Abklemmung vermeiden, trotzdem sollte die Durchblutung so schnell wie möglich wiederhergestellt werden (43).

Wie genau sich die beiden Verfahren auf die postoperative Nierenfunktion auswirken, ist ungesichert (44). Jedoch stellen sie einen wichtigen Faktor im Outcome dar (45).

Die früher geläufige radikale Nephroadrenalektomie nach Robson gehört heute nicht mehr zu dem standardmäßig durchgeführten Operationsverfahren. Eine Mitentfernung der Nebenniere kann jedoch bei Oberpoltumoren notwendig werden (46).

Auch die radikale Lymphknotenentfernung wird nur noch in Einzelfällen ausgeführt, da sich durch sie keine Vorteile im Langzeitüberleben ergeben (47). In Sonderfällen, wie zum Beispiel einem palpablen oder im CT auffälligen Lymphknoten, sollte eine Exzision erfolgen.

Postoperative Komplikationen können anhand der Clavien-Klassifikation eingeteilt werden. Dabei gibt es fünf Grade, die von leichten postoperativen Komplikationen bis hin zum letalen Ausgang reichen (48).

**Tabelle 7: Clavien- Klassifikation**

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad V	Tod des Patienten

### 1.6.2. Alternativen zur operativen Therapie

Anstelle einer Operation kommen minimalinvasive Techniken, wie die perkutane Radiofrequenzablation (RFA), die Kryoablation, die Mikrowellenablation, die Laserablation und die HIFU („High intensity focused ultrasound“) zur Anwendung (49). Diese alternativen



## 1. Einleitung

Therapiestrategien kommen nur selten zum Einsatz, bieten jedoch bei inoperablen Patienten eine Interventionsmöglichkeit. Der onkologische Wert dieses Verfahrens bleibt umstritten.

### 1.6.3. Systemische Therapie

Da Chemo- und Radiotherapie, wie sie als häufige Therapieansätze bei anderen Krebserkrankungen angewandt werden, auf Nierenzellkarzinome nahezu keine Wirkungen entfalten, kommt neben der chirurgischen Behandlung bei metastasierten Nierenzellkarzinomen die sog. Target-Therapie in Betracht (13).

Die systemische Therapie der letzten Jahrzehnte bestand vor allem im Einsatz der immunmodulatorischen Substanzen Interferon- $\alpha$  und Interleukin-2. Zusätzlich wurde dieses Spektrum im Verlauf der letzten Jahre durch die Target-Therapie erweitert, die durch ein längeres progressionsfreies Überleben, geringere Toxizität und Morbidität einen vielversprechenden Ansatz liefert (50,51).

Zu den Substanzklassen der Target-Therapie gehören die Multikinaseinhibitoren (Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib), die mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Temsirolimus) und der VEGF-Antikörper (Bevacizumab).

**Tabelle 8: First- und Second- Line Therapie beim metastasierten NZK (EAU 2010)**

Therapie	Risiko/ vorherige Behandlung	empfohlenes Präparat
First Line	niedrig-mittel	Sunitinib Bevacizumab + INF $\alpha$ Pazopanib
	hoch	Temsirolimus
Second Line	vorherige Cytokin-Therapie	Sorafenib Pazopanib
	vorherige VEGF-Therapie	Everolimus
	vorherige mTOR-Therapie	klinische Prüfung

Patienten mit metastasierter Erkrankung können zwar durch die Therapie profitieren, eine kurative Möglichkeit besteht hingegen nicht (8). Erkenntnisse über Anwendbarkeit und Nutzen von Target Therapie sind Bestandteil derzeitiger Forschung und somit ist die Zuordnung von „richtigem Präparat für den richtigen Patienten“ ein Projekt der Zukunft (50).

## 1. Einleitung

---

### 1.7. Prognostische Scores für die perioperativen Komplikationen bei der Nierenteilresektion

#### 1.7.1. Der PADUA-Score

Durch die steigende Rate an Nierenteilresektionen wurden im Lauf der letzten Jahre immer mehr Scores zur Einschätzung des intra- und postoperativen Verlaufs mit Hilfe verschiedener präoperativ erfasster Kriterien vorgestellt.

Im Jahr 2009 entwickelte die Arbeitsgruppe um Ficarra et al. (52) einen entsprechenden Score mit Fokussierung auf die anatomischen Kriterien des vorliegenden Tumors. Im Verlauf ihrer Studie konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die detaillierte Betrachtung der anatomischen Einflussgrößen eine genauere postoperative Verlaufseinschätzung zulässt, als die ausschließliche Betrachtung der klinischen Tumorgöße. Außerdem versprachen sie sich durch die Studie eine verbesserte Vergleichbarkeit der verschiedenen chirurgischen Therapien (offen, laparoskopisch, roboter-assistiert). Das Ziel der Studie war die Entwicklung eines Scores, der die ärztliche Entscheidung für oder gegen eine Nierenteilresektion erleichtern sollte. Dazu stuften Ficarra et al. neben der klinischen Tumorgöße weitere anatomische Faktoren wie die Lokalisation und das Wachstumsverhalten im Hinblick auf die Histologie und auf die Infiltration angrenzender Strukturen als wichtige Prädiktoren ein. Es entstand der PADUA-Score (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification), welcher als Algorithmus eine Aussage über postoperative Komplikationsrisiken nach Nierenteilresektion geben soll (52).

**Tabelle 9: PADUA- Kriterien**

Anatomische Eigenschaften	Score
<b>longitudinale Lokalisation</b>	
superior/ inferior	1
mittleres	2
<b>exophytisches Wachstum</b>	
≥ 50%	1
< 50%	2
endophytisch	3
<b>Renaler Rand</b>	
lateral	1
medial	2
<b>Renaler Sinus</b>	
nicht-involviert	1
involviert	2
<b>Ableitende Harnwege</b>	
nicht-involviert	1
disloziert/ infiltriert	2

## 1. Einleitung

---

Tumorgröße (cm)	
≤ 4	1
4,1-7	2
> 7	3
Fläche	
anterior (a)	kein Punktwert, Kennzeichnung mittels „a“ bzw. „p“
posterior (p)	

Aus den oben genannten Charakteristika ergeben sich Werte, die zu einer prädiktiven Aussage über Verlauf und Sinnhaftigkeit einer Nierenteilresektion Auskunft geben.

**Tabelle 10: PADUA- Score und Grad**

PADUA-Score	PADUA-Grad
6-7	niedrig (1)
8-9	moderat (2)
≥ 10	hoch (3)

Mittels dieses Scores lassen sich individuelle Selektionskriterien und die Wahl der operativen Methode - darunter sind die offene oder laparoskopische PN sowie die minimalinvasiven ablativen Verfahren zu verstehen - eruieren (53).

Ficarra et al. wendeten das PADUA-Scoringsystem in ihrer Studie an 164 Patienten mit Nierenteilresektion an. Die Operationen erfolgten durch retroperitoneales Vorgehen, ohne Gefäßabklemmung und nur mit manueller oder durch Clamping erzeugter Parenchymkompression.

Das Ergebnis zeigte einen höheren Voraussagewert bezüglich auftretender Komplikationen als vergleichbare Ergebnisse mit ausschließlicher Betrachtung der klinischen Tumorgöße.

Ein limitierender Faktor in der Studie von Ficarra et al. stellt die unzureichende Evaluation der warmen Ischämiezeit dar. Diese Korrelation wurde 2010 in einer anderen Studie näher untersucht (53). Das Ergebnis legt einen positiven Zusammenhang zwischen PADUA-Score mit Ischämiezeit und Operationsdauer dar. Nicht vorhersehbar durch den PADUA-Score bleibt der Umfang des Blutverlustes, da dieser maßgeblich von der Arterienabklemmung und nicht von den anatomischen Ausgangspunkten abhängt ist.

Eine weitere Einschränkung gibt es hinsichtlich der Anwendbarkeit auf laparoskopische und roboterassistierte Operationen, da sich die Erfahrungen dieser Studie nur auf offene Verfahren beziehen sowie auf fehlende Ergebnisse zum Tumorstadium T1b (52). Nahezu vergleichbare Ergebnisse des PADUA-Scores bei der laparoskopischen Durchführung der PN im Vergleich zum offenen Vorgehen legen eine erfolgversprechende Anwendung des PADUA-Scores auch hier nahe (53,54).

## 1. Einleitung

Jedoch bleibt diese Fragestellung wenig untersucht und stellt ein interessantes Forschungsziel zukünftiger Analysen dar (33).

In der Studie von Waldert et al. (53) wurde darüberhinaus die Anwendung auf T1b Tumoren untersucht. Hierbei zeigte sich mit zunehmender Tumorgröße eine höhere Komplikationsrate. Dieses Ergebnis steht der Aussage von Ficarra et al. – nur die Tumorgröße allein sei kein prädiktiver Komplikationsfaktor- entgegen. Trotzdem verdeutlicht die Studie, dass der PADUA-Score als Werkzeug zur Selektion passender Tumoren im Stadium T1b (> 4 cm) für die Nierenteilresektion von Nutzen ist.

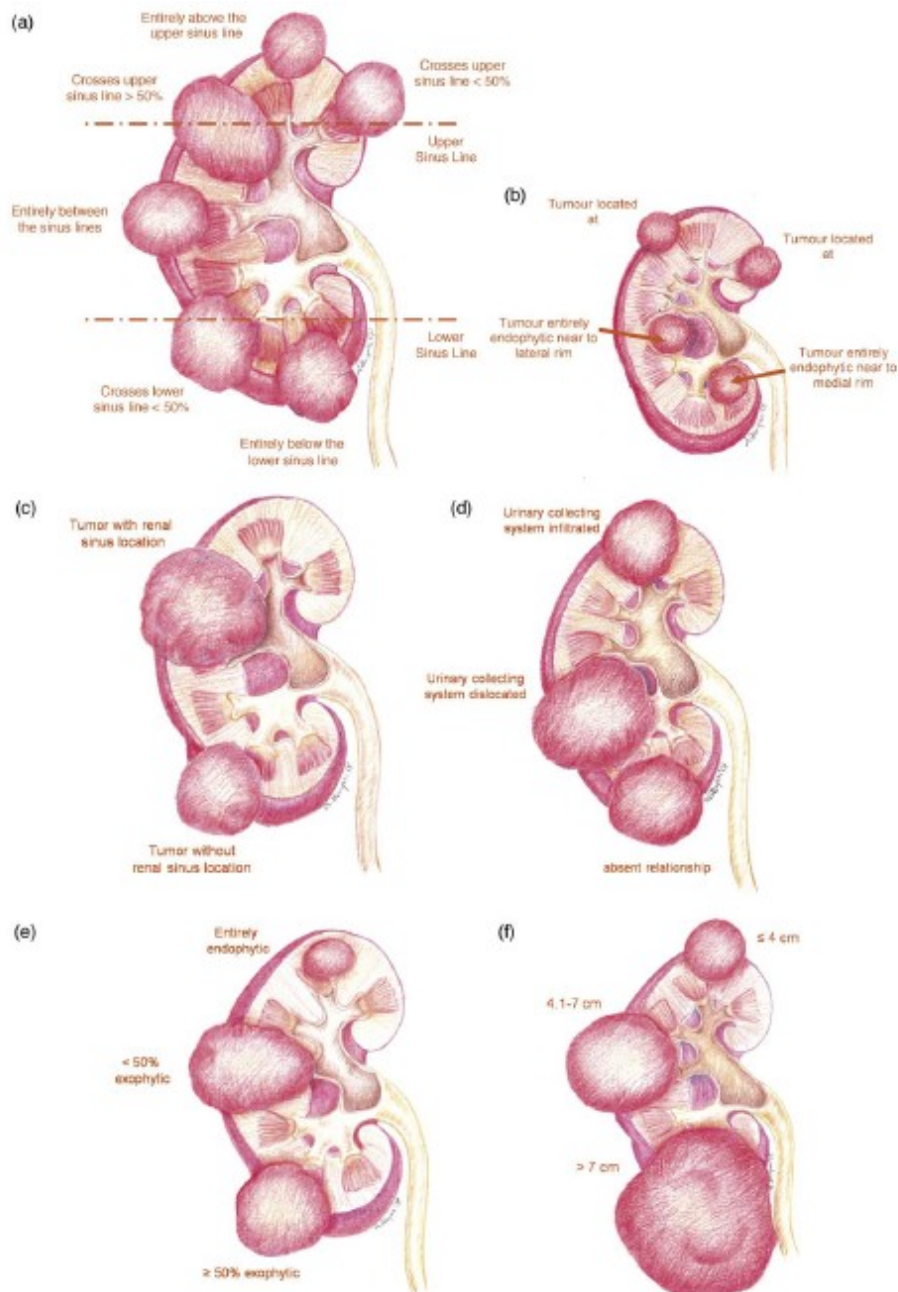


Fig. 3 – (a) Longitudinal classification of the tumours; (b) margin location of the tumours; (c) tumour relationship with renal sinus; (d) tumour relationship with urinary collecting system; (e) tumour deepening into the parenchyma; (f) tumour size classification.

Abbildung 1: PADUA - Einteilung nach Ficarra et al. (nach Ficarra et. al., 2009)

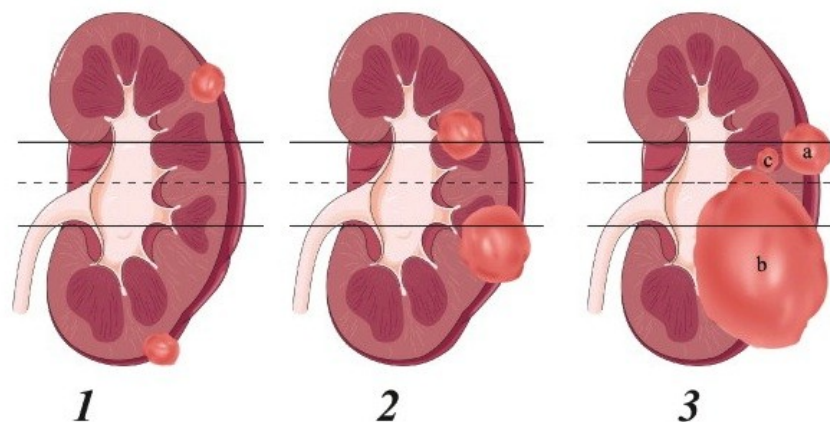
# 1. Einleitung

## 1.7.2. RENAL Nephrometry Score

R.E.N.A.L. ist ein weiterer im gleichen Jahr publizierter Score zur Einschätzung des perioperativen Therapieverlaufes bei Nierentumoren. Er umfasst ebenfalls anatomische Aspekte, die sich jedoch nur wenig von denen der PADUA-Kriterien unterscheiden. Die Hauptunterschiede liegen in der abweichenden Festlegung der Sinuslinien sowie im anatomischen Verhältnis zwischen Tumor und renalem Sinus bzw. ableitenden Harnwege (50,55).

**Tabelle 11: Kriterien des RENAL- Scores**

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Radius (cm) des Tumors</b>	< 4	> 4 - < 7	≥ 7
<b>Exophytische/ endophytische Ausprägung</b>	≥ 50%	< 50%	endophytisch
<b>Nähe zu den ableitenden Harnwegen oder Sinus (mm)</b>	≥ 7	> 4 - < 7	≤ 4
<b>Anteriore/ posteriore Eigenschaften</b>	keine Punkte, Kennzeichnung mittels „a“ bzw. „p“		
<b>Lokalisation bezogen auf die polare Linie</b> (siehe auch Graphik (55))	über der oberen Linie/ unterhalb der unteren Linie	Überschreitung der polaren Linie	> 50% des Tumor über polarer Linie (a), Tumor überschreitet axiale Mittellinie (b), Tumor zwischen beiden polaren Linien (c)



**Abbildung 2: Lokalisations- Punkteverteilung des RENAL- Scores (nach Kutikov et. al., 2009)**

## 1. Einleitung

---

Hierfür ergibt sich folgende Punkte-Risiko-Einteilung:

**Tabelle 12: RENAL- Score**

R.E.N.A.L.-Score	Risiko
4-6	niedrig
7-9	moderat
10-12	hoch

Das R.E.N.A.L.-Scoring lässt nach Ansicht einiger Autoren Rückschlüsse auf Histologie, Komplikationen und intraoperative Parameter (Ischämiezeit, Blutverlust) zu (56).

Die Vergleichbarkeit beider Scoringssysteme ist Inhalt aktueller Diskussionen und soll ebenfalls Bestandteil dieser Arbeit sein.

### 1.7.3. C-Index-Score

Ziel des C-Indexes (C = Centrality) ist die Evaluation der Tumorage in Hinblick auf dessen Zentralität. Er wird durch die Distanz zwischen Tumor- und Nierenzentrum sowie Tumorradius aus der Ableitung durch 2-dimensionale planare CT-Bilder gebildet.

Ein C-Index  $< 1$  bedeutet die Invasion des Tumors in das Nierenzentrum, ein Index von 1 eine randständige Lage bezogen auf die Nierenmitte. Die Bedeutung eines Index  $> 1$  ist noch nicht klar definiert (57). Die klinische Bedeutung des C-Index ist gering; es soll deshalb hier nicht weiter betrachtet werden.

## 1.8. Prognose

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms hängt in erster Linie von dem vorliegenden Stadium und der durchgeführten Operation ab. Die mögliche Tumorfreiheit bzw. der eventuellen Verbleib von Tumoresten mit anschließender Gefahr der Metastasierung entscheidet maßgeblich über den weiteren Krankheitsverlauf.

Das National Cancer Institut gibt für die Jahre von 2005 bis 2011 eine 5-Jahres-Überlebensrate von 73,2% für Nierenkarzinome an (58). Die 5-Jahres-Überlebensrate unterteilt auf das jeweilige Stadium der Erstdiagnostik legt folgende Werte dar (24):

## 1. Einleitung

**Tabelle 13: Prognose des Nierenzellkarzinoms**

Prognosefaktoren	TNM (2002)	TNM (2010)	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Organbegrenzt (insgesamt)	T1-T2 N0 M=	T1-T2 N0M0	70-90%
<4 cm	T1a N0M0	T1a N0M0	90-100
>4 cm und <7 cm	T1b N0M0	T1b N0M0	80-90
>7-10 cm	T2a N0M0	T2a N0M0	65-80
>10 cm	T2b N0M0	T2b N0M0	50-70
Tumorzellinvasion ins perirenale oder renale Sinus-Fettgewebe	T3a N0M0	T3a	50-70
Tumorzellinvasion in das renalen Venensystems	T3b N0M0	T3a N0M0	40-60
Tumorzellinvasion in die V. cava unterhalb des Zwerchfells	T3c N0M0	T3b N0M0	30-50
Tumorzellinvasion in die V. cava oberhalb des Zwerchfells oder in die Gefäßwand der V. cava	T3c N0M0	T3c N0M0	20-40
Direkte Tumorzellinvasion in die Nebenniere	T3aN0M0	T4 N0M0	0-30
Lokal fortgeschritten, Invasion der Gerota-Faszie	T4 N0M0	T4 N0M0	0-20
Infiltration in lymphatisches Gewebe	Jedes T, N+ M0	Jedes T, N+ M0	0-20
Systemische Metastasierung	Jedes T, N+ M1	Jedes T, N+ M0	0-10

Bei weiter fortgeschrittenen Befunden mit Lymphknotenbefall oder Ausdehnung auf extrakapsuläre Bereiche fällt die Rate auf 10-25% ab.

Ob sich die Art der Operation- entweder radikale oder partielle Entfernung - auf die Prognose auswirkt, bleibt ungeklärt und ein umstrittenes Thema aktueller Forschungen. Viele Studien weisen in ihren Ergebnissen auf die Überlegenheit der PN aufgrund ihres schonenderen Vorgehens gegen-

## 1. Einleitung

---

über dem verbleibenden Nierengewebe hin. In der Folge ist damit eine bessere Prognose und eine höhere Überlebenszeit zu erwarten (39,59)

Demgegenüber weist eine Studie der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein gegensätzliches Ergebnis ohne verbesserte Überlebenschancen durch PN auf (60).

### 1.9. Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit liegt in der Auswertung der Patientendaten mit besonderer Fokussierung auf die anatomischen Kriterien des PADUA-Scores.

Dabei wird der Frage nachgegangen, ob die isolierte Betrachtung der PADUA-Kriterien (longitudinale Lokalisation, exophytische Läsionen, Rand-, Sinus- und Harnwegsinfiltration des Tumors) und nicht nur die ausschließliche Berücksichtigung der Tumorgroße, wie sie bislang als Standard verwendet wurde, als sinnvoll zu erachten ist. Kann der PADUA-Score als Standardverfahren zur Einschätzung postoperativer Komplikationen nach Nierenteilresektion verwendet werden? Welche prä-, intra- und postoperativen Kriterien kann der PADUA-Score vorhersagen? Wie verhält er sich bezüglich Alter, BMI und Symptomen? Kann er Aussagen über Operationszeit, Ischämiedauer, Dauer des Krankenhausaufenthalts und die damit zusammenhängenden Komplikationen geben? Lässt er Rückschlüsse auf die histologische Klassifikation des Tumors zu und besteht eine Korrelation zu postoperativen Komplikationen nach Clavien.

Diesen verschiedenen Fragen wird in der vorliegenden Arbeit nachgegangen und anhand unseres Patientenkollektivs untersucht, wie sie sich bezüglich des PADUA-Scores verhalten und ob damit eine zukünftige Anwendbarkeit des Scores für prognostische Aussagen gerechtfertigt ist.

Diese Arbeit soll ein kleiner Baustein in einem Zusammenspiel aus verschiedenen Studien sein. Deren Ziel soll es sein, einen standardisierten klinischen Score zu entwickeln, der eine objektive Aussage über den perioperativen Verlauf bei Nierenteilresektionen möglich macht.

Um seinem Zweck gerecht zu werden, muss er weitestgehend unabhängig von interoperativen Faktoren sein. Es soll ein Score entstehen, der als Arbeitsmethode zur Voraussage der Verlaufsprognose dienen kann und damit der klinischen Praxis in Zukunft erleichtern soll.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Material

#### 2.1.1. Patientenauswahl

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf der Analyse von allen 213 in der Urologischen Klinik behandelten Patienten mit Nierenteilresektionen, welche in den Jahren 2009 bis 2013 operiert wurden. Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv anhand der Krankenakten, sowie der Datenerhebung durch Befragung der jeweiligen Haus- und niedergelassenen Fachärzte. Für die Zusammentragung der Patientendaten wurden die präoperativen Daten der klinischen und apparativen Aufnahmeuntersuchung, die Operations- und Anästhesieprotokolle, die stationären Dokumentationen, Laborergebnisse, Entlassungsbriefe und die Befragung von Hausärzten und niedergelassenen Urologen zusammengetragen.

#### Diagnostik und präoperative Daten

Präoperativ wurde der Allgemeinzustand der Patienten mithilfe des ECOG-Performance-Status und des Charlson-Comorbidity-Index klassifiziert.

Die ausschlaggebende Diagnoseerhebung wurde mittels Computertomographie durchgeführt, ergänzt durch eine vorhergehende Sonographie.

Aus den Befunden konnten die Kriterien für die Einteilung nach dem PADUA-Score und die Errechnung des PADUA-Grade ermittelt werden.

Neben der bildgebenden Diagnostik wurden präoperativ die Retentionswerte erfasst und das Stadium der Nierentumoren mit der TNM-Klassifikation festgelegt.

#### Operation

Bei der vorliegenden Patientenpopulation wurde ausschließlich in offener Operationsweise operiert. Die Schnittführung wurde je nach Lokalisation und Präferenz gewählt (Flankenschnitt, interkostal oder unterhalb des Rippenbogens) und der Operationsweg dann retroperitoneal fortgesetzt. In Ausnahmefällen wurde auch transperitoneal gearbeitet. Nach Eröffnung der Gerota-Faszie, Präparation und Freilegung der Gefäße und des Harnleiters wurde die Entfernung des Nierentumors vorgenommen. Bei einer Perfusionsunterbrechung wurden die zuführenden Arterien und Venen abgeklemmt, wobei unterschiedliche Verfahren zur Anwendung kamen. Hierbei erfolgte die Abklemmung aller zu- und abführenden Gefäße distal am Nierenhilus zur Durchblutungsunterbrechung mit Satinsky-Klemmen sowie zur selektiven Abklemmung einzelner Gefäße durch Bulldog-Klemmen und unter Inanspruchnahme einer DeBakey-Klemme.

Es wurde bei größeren Tumoren die Niere durch Umlegung mit Eis gekühlt, bei kleineren Tumoren wurde dieses Vorgehen nicht durchgeführt.

Intraoperative Eröffnung der ableitenden Harnwege wurden mittels Monoacryl oder PDS-Naht verschlossen, gelegentlich wurde ein Ureterstent eingelegt. Zur intra- und postoperativen Blutstillung wurden zusätzlich zum Nahtverschluss verschiedene Hämostyptika (Tachosil, Tabotamp) verwendet.

## 2. Material und Methoden

---

### Gesammelte Daten

Im Anschluss folgt eine kurze Übersicht über alle gesammelten Patientendaten, von denen im weiteren Verlauf der Arbeit nur die statistisch auffälligen Berücksichtigung finden.

- Geschlecht
- Alter
- Body-Mass-Index
- ECOG-Status
- Charlson-Comorbidity-Index
- ASA-Score (präoperative Einschätzung der Patientengesundheit)
- Symptome
- klinische Tumorgroße
- cTNM
- zystische Läsionen, polare Lokalisationen, Fläche (anterior – posterior)
- PADUA-Kriterien (longitudinale Lokalisation, exophytisches Wachstum, Befall renaler Rand, Befall renaler Sinus, Befall ableitende Harnwege, Tumorgroße)
- präoperatives Labor: Kreatinin, GFR
- Indikation der Nierenteilresektion
- OP-Verfahren: anatomischer Operationsweg, operative Technik, Zugangsort
- Operationszeit
- Ischämietyp und –zeit
- Lymphknotendissektion
- intraoperativ: Komplikationen, Blutverlust, Transfusion
- postoperativ: Komplikationen, Therapie
- Clavien Grad
- Krankenhausaufenthaltsdauer
- pathologische Tumorgroße
- histologische Kriterien: Typ, Grading, Nekrose, perirenale und sinusale Fettgewebsbeteiligung, venöser Tumorbefall, Beteiligung ableitender Harnwege)
- pTNM
- postoperatives Labor: Kreatinin, GFR
- Follow up

### 2.2. Methoden

Zur Komplettierung der zugrunde liegenden Daten wurden die verschiedenen Quellen (Aufnahmebefunde, Laborbefunde, Operationsprotokolle, radiologische Diagnostik, Stationsverlauf, Hausarzt-Dokumentationen) herangezogen. Die in einer Microsoft-Excel®-Datei festgehaltenen Werte wurden in einem zweiten Schritt in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistcs® (Statistical Package of Social Science) übertragen, um mit diesem im Folgenden die statistische Bearbeitung vornehmen zu können.

In einem ersten Schritt wurde mittels IBM SPSS Statistcs® die deskriptive Statistik, das bedeutet Mengen, Durchschnitts- und Mittelwerte mittels Kreuztabellen, ausgewertet. In einem zweiten Schritt wurden die logistische Regression sowie lineare Regressionsanalyse berechnet. Diese beiden Methoden geben Aufschluss über die Zusammenhänge einzelner Variablen mit dem PADUA-Score, welche die Grundlage der hier vorliegenden Arbeit sind.

## 2. Material und Methoden

---

Durch die Unterstützung der Mitarbeiter des statistischen Institutes der Universität Rostock – hier insbesondere Dipl.-Math. Doreen Diedrich – konnten wir die gewünschten Daten bearbeiten.

Die logistische Regression wird in dieser Arbeit genutzt, um Gruppenunterschiede zu erklären bzw. Gruppenzugehörigkeiten zu prognostizieren. Für die Durchführung wurden die abhängigen Gruppenvariablen dichotom aufgeteilt (siehe Tabelle 14). Der „Padua Score“ wird als Einflussfaktor mit drei Ausprägungen (niedriger PADUA-Grad, mittlerer PADUA-Grad, hoher PADUA-Grad) in Bezug auf die in der Tabelle 14 beschriebenen Parameter betrachtet.

**Tabelle 14: Abhängige Variable der logistischen Regression**

abhängige Variable (y)	Parameter 1	Parameter 2
postoperative Komplikationen	ja	nein
Geschlecht	männlich	weiblich
cTNM-Klassifikation	T1a	T1b, T2
Histologie	maligne Histologie	benigne Histologie
	klarzellige Histologie	andere Histologien
	papilläre Histologie	andere Histologien
Symptome	Zufallsbefund	symptomatisch
Schweregrad postoperativer Komplikationen	leichte Komplikationen	schwere Komplikationen

Um die Stärke des Einflusses des Prädiktors „Padua Score“ zu beurteilen, verwendet man mit Hilfe des statistischen Programmpaketes SPSS den sogenannten Effektkoeffizienten, welcher die Wirkstärke der unabhängigen Variablen angibt. Der Effektkoeffizient entspricht der Odds Ratio (OR), welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der ermittelten Daten angibt. Mit der Berechnung der Konfidenzintervalle der Odds Ratio wird beurteilt, ob die mit Hilfe von SPSS erhaltenen Ergebnisse signifikant sind. Eine  $OR > 1$  bedeutet, dass der Einfluss der abhängigen mit der unabhängigen Variable steigen, bei einem Wert  $< 1$  sinken die Chancen eines Zusammenhangs. Eine OR von 0 bedeutet, dass keine gegenseitige Beeinflussung vorliegt (61).

Ziel dieser Arbeit ist es, Rückschlüsse über die Zusammenhänge zwischen dem PADUA-Grad und der abhängigen Variablen herzustellen. Eine beispielhafte Fragestellung lautet somit: Lässt sich anhand der vorliegenden Symptome (symptomlos versus symptomatisch) bereits eine Aussage darüber treffen, ob mit der Berechnung des PADUA-Grad eine niedriges, mittleres oder hohes Risiko für die abhängige Variable einhergehen wird?

## 2. Material und Methoden

---

Darüber hinaus ergibt sich Frage: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Schwere der postoperativen Komplikationen (leicht versus schwer) und dem PADUA-Grad? Geht ein hoher PADUA-Score Wert mit schwereren Komplikationen einher?

Der in der Arbeit angegebene p-Wert, auch Überschreitungswahrscheinlichkeit oder Signifikanzwert genannt, ist eine Kennzahl zur Auswertung statistischer Test und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. P-Werte kleiner oder gleich 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Bei Vorliegen eines signifikanten Ergebnisses ließe dies eine Verallgemeinerung auf andere Patientenpopulationen mit strukturähnlich aufweisenden Charakteristiken wie das untersuchte Patientenkollektiv zu (62,63).

Anschließend an die logistische Regression wurde für die intervallskalierten Variablen eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, mit der in diesem Fall versucht wird, eine abhängige Variable durch eine unabhängige Variable zu erklären.

Zur Durchführung der linearen Regression werden die Werte der Einflussgrößen systematisch variiert, wobei die Veränderung der Zielgröße beobachtet und eine Voraussage über die Veränderung der Werte der abhängigen Variable möglich wird.

Graphisch wird die lineare Regression mit Angabe über Richtung und Stärke des linearen Zusammenhanges in Form einer Punktwolke dargestellt, sodass die Regressionsgerade gebildet werden kann, die die intervallskalierten Wertepaare der unabhängigen und abhängigen Variable bestmöglich abbildet. Die abhängige Variable wird auf der Ordinate, die unabhängige Variable auf der Abszisse dokumentiert.

Es wird das Prinzip der kleinsten Quadrate verwendet. Dabei soll die Summe der quadratischen Abweichungen der einzelnen Punkte der Kurve einen möglichst kleinen Wert annehmen.

Für die Interpretation der Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse spielt das Bestimmtheitsmaß  $R^2$ , als Quadrat des multiplen Korrelationskoeffizienten definiert, eine wichtige Rolle. Es besagt, wie zutreffend der tatsächliche Zusammenhang zwischen abhängiger und unabhängiger Variablen ist. Die Werte variieren zwischen 0 und 1. Ein Wert von 0 bedeutet die Variation der Streuung der abhängigen Variablen kann nicht erklärt werden, ein Wert von 1 hingegen besagt, dass alle Streuungen erklärt werden können und damit auf einer Gerade liegen (64).

Andererseits ist der Korrelationskoeffizient als dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhanges von Bedeutung. Dieser kann Werte zwischen -1 und + 1 annehmen, wobei bei einem Wert von 0 keine lineare Abhängigkeit, bei einem Wert von 1 eine vollständige positive und bei einem Wert von -1 eine vollständig inverse Abhängigkeit der beiden Variablen vorliegt (63,65).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Deskriptive Statistik

#### 3.1.1. Patientencharakteristika

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 213 konsekutive Patienten. Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt verteilte sich zwischen dem jüngsten Patienten mit 36 Jahren und dem ältesten Patienten mit 87 Jahren bei einem Mittelwert von 66 Jahren, Medianwert von 69 Jahren und einer Standardabweichung von  $\pm 10,79$  (siehe Abb. 3).

Die Geschlechtsverteilung (siehe Abbildung 4) betrug 75 weibliche (35,2%) und 138 männliche (64,8%) Patienten (Mittelwert Verhältnis Männer zu Frauen  $\pm$  Standardabweichung:  $1,35 \pm 0,48$ ).

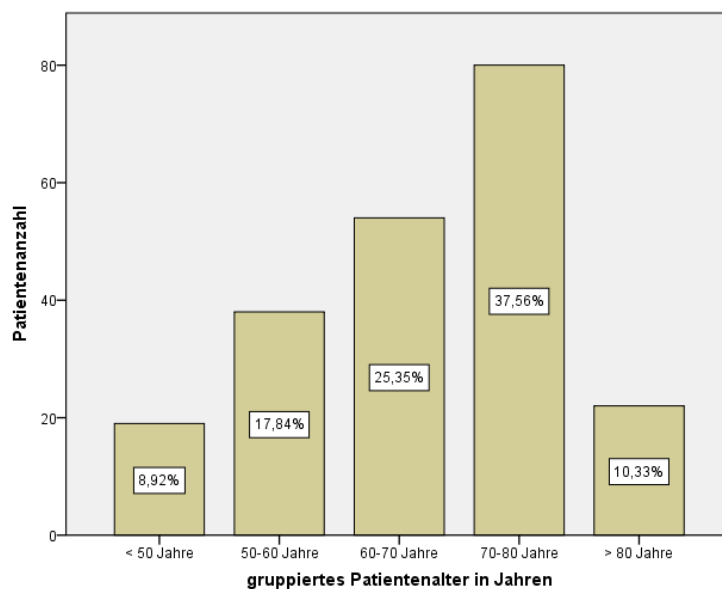


Abbildung 3: Altersverteilung in Prozent zum Zeitpunkt der Operation

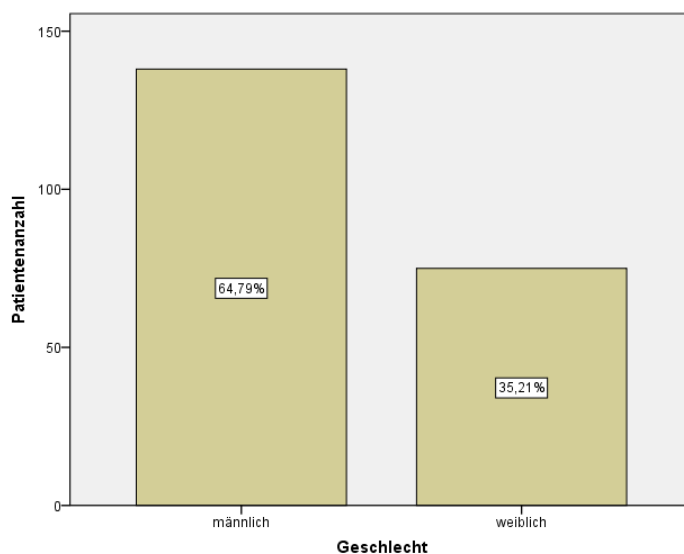
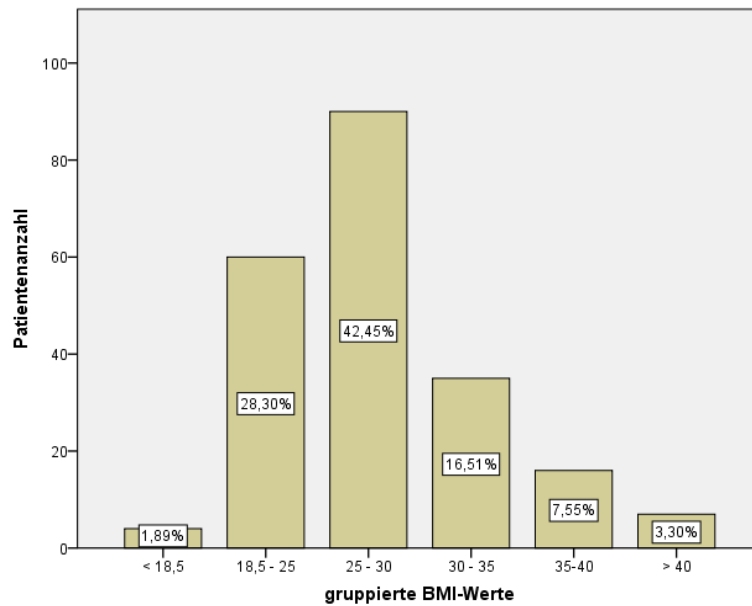


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung mit Prozentangabe

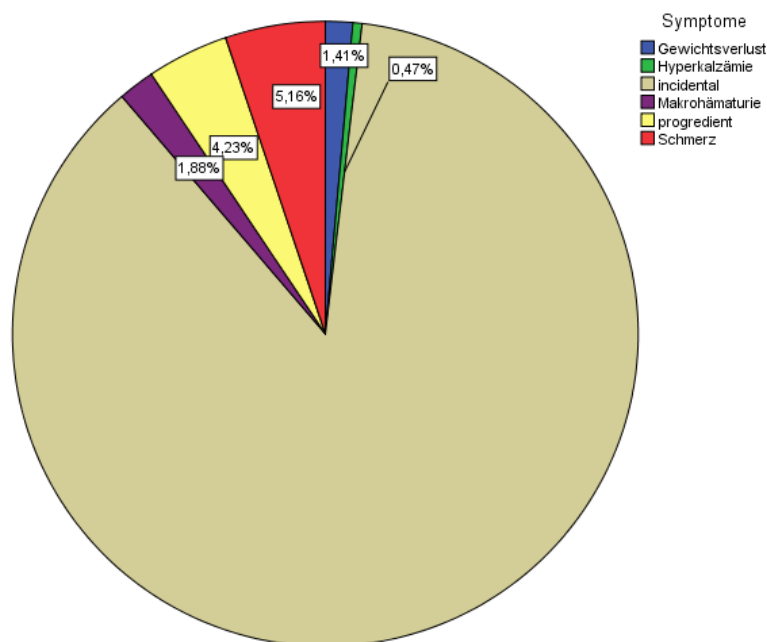
### 3. Ergebnisse



**Abbildung 5: Verteilung der BMI-Werte mit Prozentangabe**

Der durchschnittliche Bodymassindex wurde mit 27,86 errechnet, wobei die Werte um den Bereich zwischen 17,0 und 43,6 streuten (SD:  $\pm 5,14$ , Medianwert = 27,2).

Zum Auftreten von Symptomen im Rahmen der Tumorerkrankung kam es bei nur 27 Patienten (13,1%). Der Großteil der Patienten ( $n = 185$ , 86,9%) hatte keine spezifische Symptomatik und die Diagnose stellte einen Zufallsbefund dar. Die Beschwerden waren in 11 Fällen durch Schmerzen (5,2%), in 9 Fällen mit einem Fortschreiten der Krankheit im Sinne von Metastasen (4,2%), in 4 Fällen mit Makrohämaturie (1,9%), in 3 Fällen mit Gewichtsverlust (1,4%) und in einem Fall durch Hyperkalzämie (0,5%) charakterisiert (siehe Abb. 6).

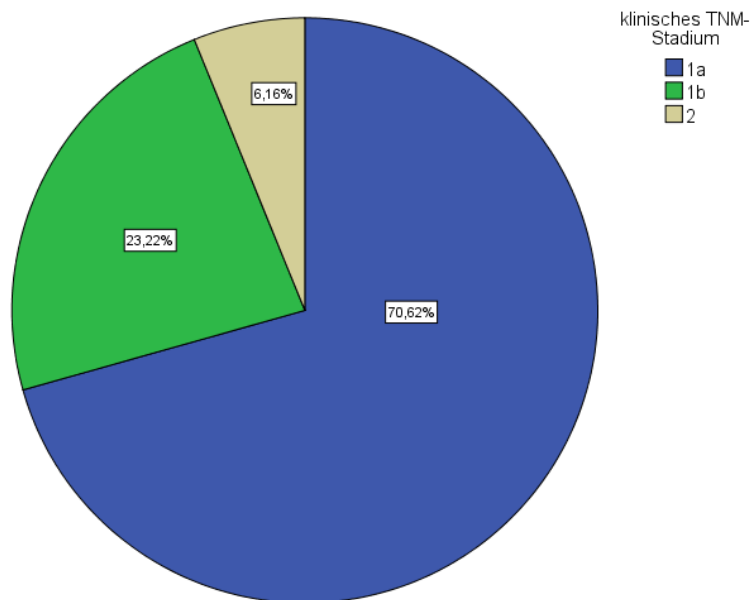


**Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Symptome**

### 3. Ergebnisse

#### 3.1.2. Morphologische und pathologische Merkmale

Zur Bestimmung des Tumorstadiums wurde die TNM-Klassifikation herangezogen. Die ermittelte klinische Einteilung zeigte für die primäre Tumorausdehnung bei 149 Patienten ein Anfangsstadium T1a mit einer Tumorausdehnung von  $\leq 4$  cm (70%), bei 49 Patienten wurde das Stadium T1b mit einer Ausdehnung von  $< 7$  cm (23%) und bei 13 Patienten das Stadium 2 mit einer Tumorgöße  $> 7$  cm (6,1%) gefunden.



**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung des klinischen T- Stadiums**

Um die Berechnung des PADUA-Scores vornehmen zu können, wurden die einzelnen Kriterien bestimmt. Dabei zeigte sich für die polare Lokalisation bei 68 Patienten eine im unteren, bei 71 eine im mittleren und bei 69 Patienten eine im oberen Teil der Niere lokalisierte Raumforderung, während bei 5 Patienten ein multifokaler Befall bestand. Nach der PADUA-Klassifikation ist eine Lokalisation im mittleren Nierenbereich durch die ungünstige operative Zugänglichkeit mit einem schlechteren Ausgang verbunden. Somit ergibt sich bei 137 Patienten ein polarer Scorewert von 1 und bei 73 Patienten ein Scorewert von 2, das bedeutet mit einer medialen Lokalisation. 3 Patienten zeigten einen Scorewert von 3 bei multifokalem Tumorvorkommen.

In Bezug auf die Lage zum Nierenrand konnte in 78 Fällen eine laterale und in 32 Fällen eine mediale Lage gefunden werden, wobei die mediale Lokalisation nach dem PADUA-Score mit einem schlechteren Outcome verbunden ist. 170 Tumoren zeigten keine, die restlichen 43 Befunde zeigten eine Ausdehnung bis zum Nierensinus. Eine Einbeziehung der ableitenden Harnwege bestand in 14 Fällen.

Ein exophytisches Wachstumsverhalten von  $\geq 50\%$  gilt nach dem PADUA-Score als die prognostisch am günstigsten verlaufende Variante und zeigte sich bei 158 Patienten. Ein exophytisches Wachstum von  $\leq 50\%$  wurde bei 40 Patienten und das prognostisch am schlechtesten verlaufende endophytische Wachstum bei 15 Patienten festgestellt.

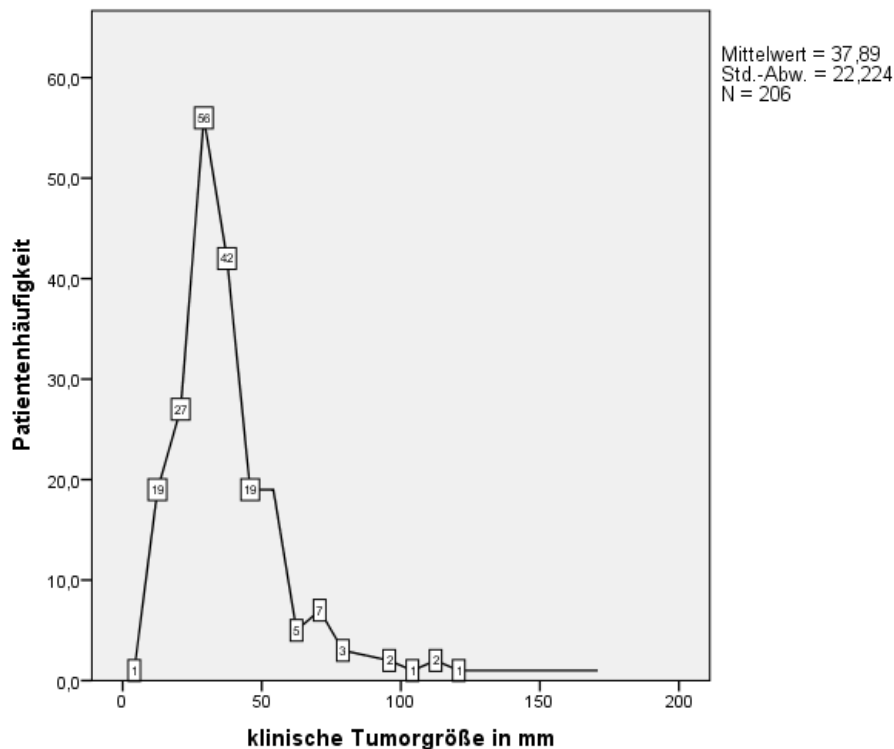
Eine mittlere klinische Tumorgöße wurde für 206 Patienten mit 38 mm (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung: 37,89 mm  $\pm$  22,22 mm, Median: 33,50 mm) dokumentiert wobei sich eine

### 3. Ergebnisse

Spanne zwischen 8 mm bei dem kleinsten bis 170 mm bei der größten Tumorausdehnung zeigte. Bei 7 Patienten waren die Daten zur klinischen Größe nicht dokumentiert worden.

Daraus ließ sich die Größeneinteilung nach der PADUA-Klassifikation folgendermaßen ableiten: für  $n = 149$  eine Tumorgöße  $\leq 4$  cm, für  $n = 53$  eine Größe von 4,1-7 cm und für  $n = 10$  eine Tumorgöße  $> 7$  cm. Die klinischen Größenangaben wurden aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und genauen Bestimmbarkeit durch sonographische Bildgebung ermittelt.

Bei den Patienten mit multifokalem Auftreten wurden die einzelnen Werte summiert und gehen in Form eines Gesamtwertes in die Statistiktabelle mit ein.



**Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der klinischen Tumorgöße (mm)**

Bei 45 Patienten fand sich der Tumor anterior, in 68 Fällen posterior gelegen. Dieses Kriterium spielt keine Rolle für die Errechnung des PADUA-Scores, es fließt durch ein „a“ bzw. „p“ gekennzeichnet in die Aufzeichnung mit ein.

Mittels dieser erhobenen Daten konnte für jeden Patienten der PADUA-Score errechnet, daraus das Risiko abgeleitet und eine präoperative Einschätzung über den prognostischen Verlauf erhoben werden. Das Patientenkollektiv zeigte für den PADUA-Score einen mittleren Wert von 7,09 (SD  $\pm$  1,48). 150 Patienten fielen damit in die Gruppe mit niedrigem, 47 Patienten in die Gruppe mit mittlerem und 16 Patienten in die Gruppe mit hohem Grad (siehe Tab. 16).



### 3. Ergebnisse

**Tabelle 15: Patientendaten für PADUA- Kriterien**

PADUA-Parameter	PADUA-Kriterium (PADUA-Wert)	Patientenanzahl
longitudinale Lokalisation	superior (1)	69
	inferior (1)	68
	mittel (2)	71
	multifokal	5
Nierenrand	lateral (1)	78
	medial (2)	32
Nierensinus	nicht-involviert (1)	170
	involviert (2)	43
ableitende Harnwege	nicht-involviert (1)	199
	involviert (2)	14
exophytisches Wachstum	≥ 50% (1)	158
	≤ 50% (2)	40
	endophytisch (3)	15
Tumorgroße	≤ 4 cm (1)	149
	4,1-7 cm (2)	53
	> 7 cm (3)	10
Fläche	anterior (a)	45
	posterior (b)	68

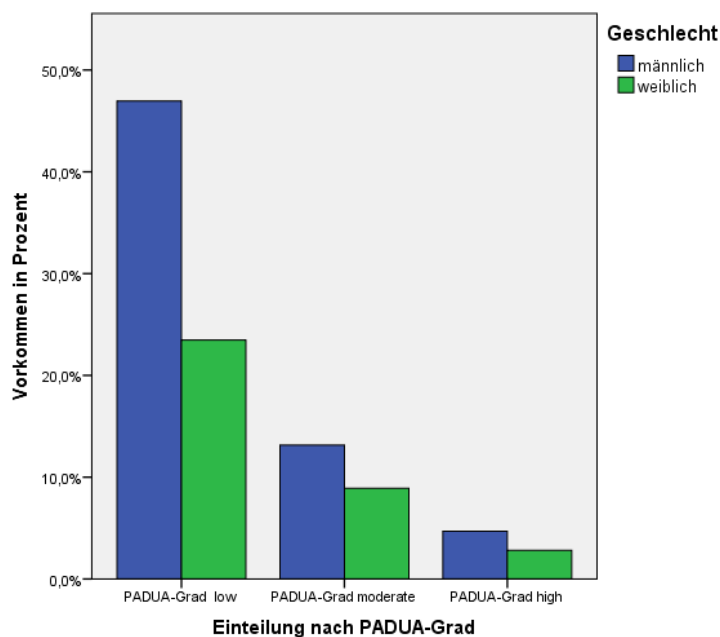
**Tabelle 16: Patientendaten für PADUA- Score**

PADUA-Score	Häufigkeit (Patientenanzahl)	Prozent	Gültige Prozente	kumulierte Prozente
5	22	10,3	10,3	10,3
6	62	29,1	29,1	39,4
7	64	30,0	30,0	69,4
8	29	13,6	13,6	83,1
9	20	9,4	9,4	92,5
10	8	3,8	3,8	96,2
11	7	3,3	3,3	99,5
12	1	0,5	0,5	100,0
Gesamt	213	100,0	100,0	

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 17: Patientenwerte für PADUA- Grad**

PADUA-Grad	Häufigkeit (Patientenanzahl)	Prozent	Gültige Prozente	kumulierte Prozente
niedrig (6-7)	150	70,4	70,4	70,4
mittel (8-9)	47	22,1	22,1	92,5
hoch (> 10)	16	7,5	7,5	100,0



**Abbildung 9: Prozentuale Häufigkeitsverteilung des PADUA- Grades mit geschlechtsspezifischer Verteilung (low: 6-7 Punkte, moderate: 8-9 Punkte, high: > 10 Punkte)**

#### 3.1.3. Operationsdaten

Der ausschlaggebende Faktor, der zur Indikation für eine Nierenteilresektion führte, stellte in 169 Fällen die Tumorgroße dar. Weitere Faktoren waren das Vorliegen einer Einzelniere (n = 16), beidseitiges Tumorkommen (n = 6), Nierensuffizienz (n = 7), Nierenzysten (n = 12), ein Angiomyolipom (n = 2) und eine Nephritis (n = 1).

Die Operation wurde wie vorausgehend bereits beschrieben durchgeführt. Dabei betrug die durchschnittliche Operationszeit 153,14 min (43 min und bis zu 310 min;  $153,14 \pm 41,64$ ; siehe Abb. 10).

Von dem zugrundeliegenden Patientenkollektiv wurden 161 Patienten in Hypothermie (kalte Ischämie) und 49 Patienten mit einfacher Abklemmung (warme Ischämie) operiert (n.a. n = 3).

Die mittlere Ischämiezeit betrug bei den erfassten 134 Patienten 16,09 min mit einer Zeitspanne zwischen 2 und 50 min ( $16 \pm 7,037$ ).

### 3. Ergebnisse

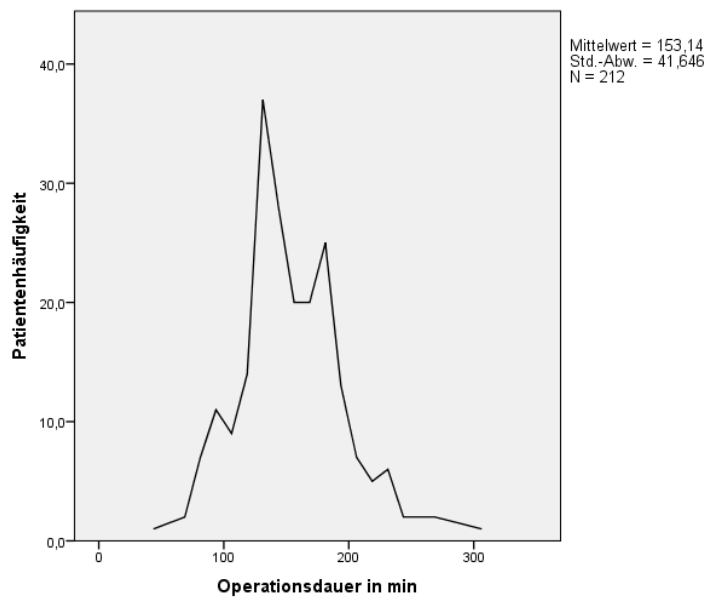


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Operationsdauer (min)

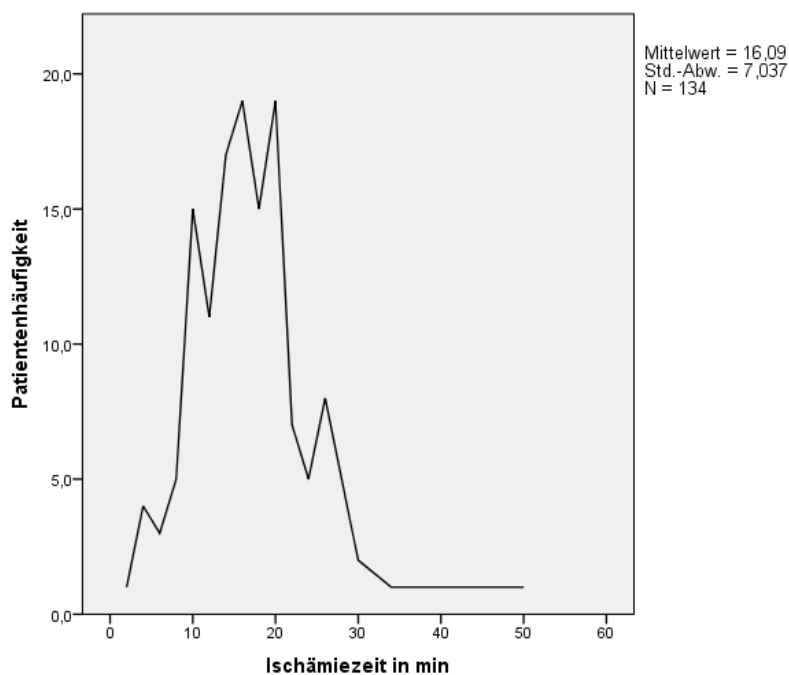


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Ischämiezeit (min)

Der intraoperative Blutverlust gestaltete sich sehr variabel. Die Werte lagen zwischen dem Maximalwert von 2600 ml und dem Minimalwert von 100 ml mit einem Mittelwert von ca. 672 ml (SD  $\pm$  576,16 ml). Bei 5 Patienten führte der Blutverlust zu einer intraoperativen Transfusion.

Weitere intraoperative Komplikationen traten als Ausweitung des Operationsumfanges mit Adrenalektomie und einer totalen Nephrektomie auf.

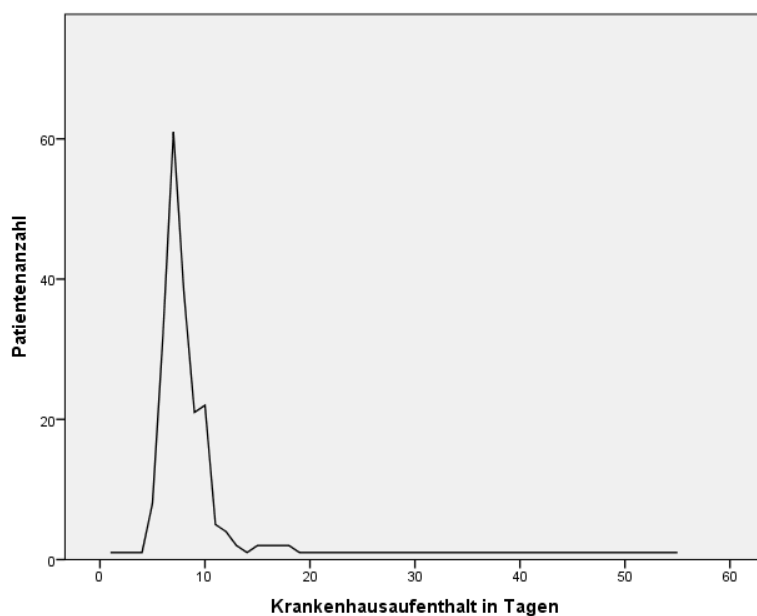
Die Behandlungen umfassten die bereits oben erwähnten Transfusionen und Resektionen, Antibiotikagaben und eine Reanimation mit letalem Ausgang.

### 3. Ergebnisse

Bei dem zuletzt genannten Patienten lag bereits von Beginn an eine Risikosituation vor, da es sich um die Metastase eines zuvor aufgetretenen Nierentumors handelte.

#### 3.1.4. Postoperativ erhobene Daten

Die stationäre Behandlungszeit der Patienten variierte in einer Zeitspanne zwischen einem (mit anschließender Verlegung) und 55 Tagen. Die mittlere Aufenthaltsdauer liegt bei ungefähr 9 Tage ( $9,13 \pm 6,11$ ).



**Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der stationären Behandlungsdauer (Tage)**

Postoperativ wurde die pathologische Tumorgroße, mit einem Mittelwert von 3,59 cm bestimmt und lag damit nahe an der präoperativ bestimmten Größe (3,78 cm).

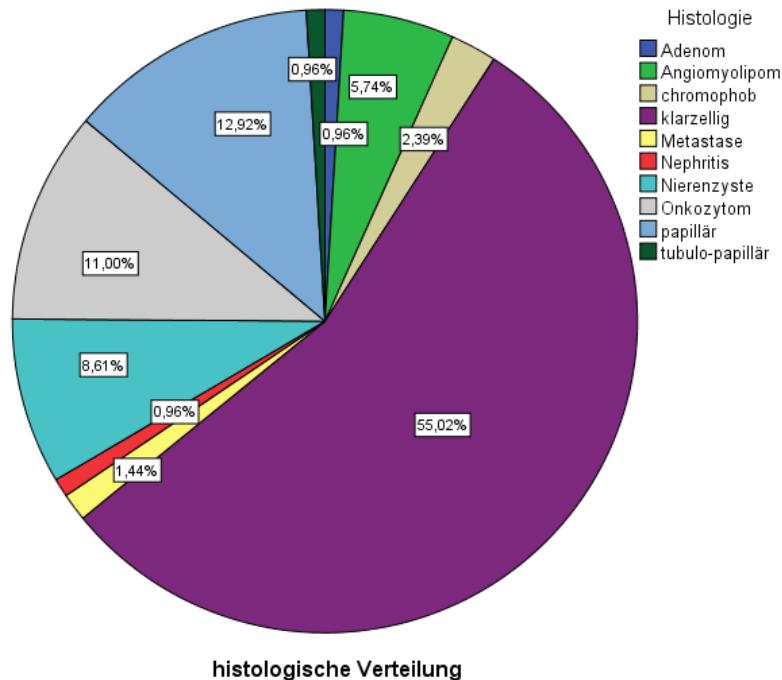
Die Einteilung der pathologischen Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation wurde wie folgt ermittelt:

**Tabelle 18: Patientenwerte für das pT-Stadium**

pT	Anzahl n (Prozent)
1a	107 (50,2%)
1b	27 (12,7%)
2a	3 (1,4%)
2b	2 (0,9%)
3a	11 (5,2%)
3b	1 (0,5%)

### 3. Ergebnisse

Die pathologische Beurteilung der Resektate ergab eine histologische Differenzierung in klarzellige (115), papilläre (27) tubulo-papilläre (2) und chromophobe Tumoren (5), Onkozytome (23), renale Zysten (18), Angiomyolipome (12), Adenome (2), Nephritiden (2) und Metastasen (3) durch jeweils ein Bronchial-, Nieren- und Peniskarzinom. Damit konnten 55 Histologien als benigne und 154 als maligne Neubildungen bestimmt werden.



**Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der postoperativ gefundenen Histologien**

Die Beurteilung der Resektionsränder war in allen Fällen frei von Tumorgewebe, es handelte sich somit ausschließlich um R0-Ergebnisse.

Die Grading-Einteilung nach WHO zeigte folgende Ergebnisse: Grad 1 bei 41 Patienten, Grad 2 bei 93 Patienten, Grad 3 bei 14 Patienten und Grad 4 bei einem Patienten. Bei mehreren Tumorherden wurde immer das höhere Grading als Maßstab genommen.

Die Auswertung der Daten zum postoperativen Komplikationsverlauf ergab die im Folgenden dargelegten Ergebnisse. Von den insgesamt 213 operierten Patienten hatten im Verlauf 73 Patienten postoperative Komplikationen (34,3% mit und 65,7% ohne postoperative Komplikationen).

Dabei zeigten sich ganz unterschiedliche Ausprägungen und Schweregrade der auftretenden Komplikationen. Die meisten betroffenen Patienten litten unter leichten Beschwerden wie Temperaturerhöhung (n = 22), Anämie im Sinne einer Transfusions-Bedürftigkeit (n = 13), die Entstehung eines Urinoms (n = 11) und Hämatomen (n = 5). Weitere Komplikationen zeigten sich durch Wundinfektionen (n = 4), Abszesse (n = 3), akutem Harnverhalt (n = 2), in der Notwendigkeit der Durchführung einer forcierten Diurese (n = 2), der Ausbildung eines Ileus (n = 2), Erbrechen (n = 2) und einer Erhöhung der laborchemischen Infektparameter.

In wenigen Fällen kam es zu lebensbedrohlichen Komplikationen aus einer Kombination mit Abszess, renaler Arterienthrombose, Niereninsuffizienz, Sepsis und Delir. Ein Patient starb 6 Tage

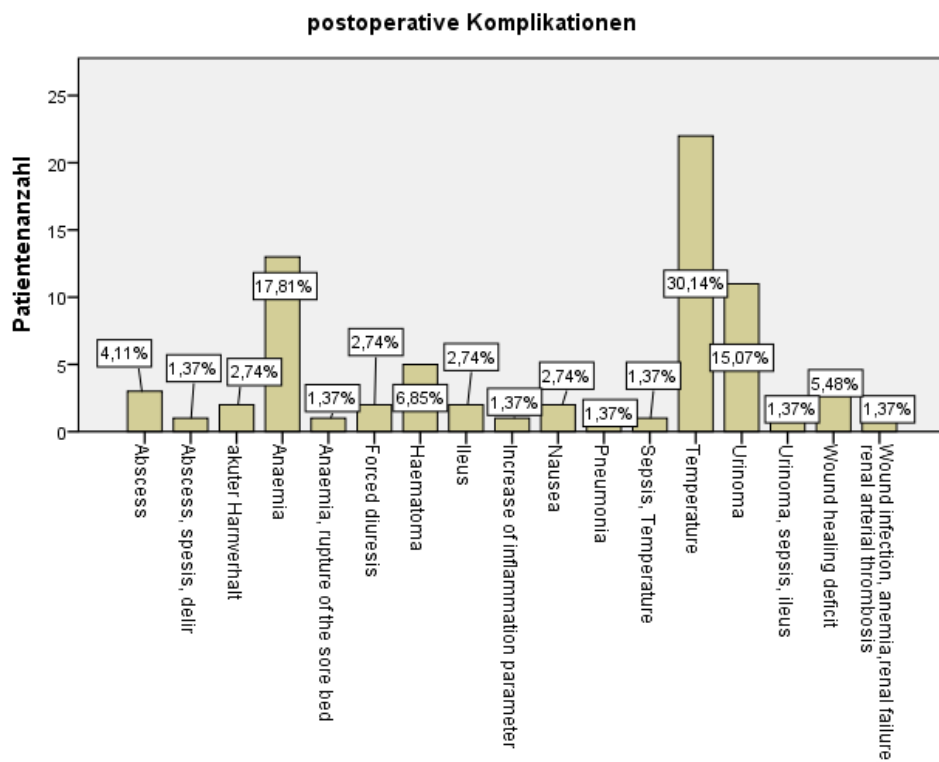
### 3. Ergebnisse

nach Operation aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz.

Insgesamt wurden die postoperativen Komplikationen für die statistische Bewertung in zwei Gruppen unterteilt - leichte und schwere Komplikationen (siehe Abb. 15). Von den insgesamt 73 Patienten mit Komplikationen fielen 45 in die Gruppe mit leichten (61,1%) und 28 in die Gruppe mit schweren Komplikationen (38,4%).

Die leichten Komplikationen umfassten in dieser Einteilung Übelkeit, Temperaturerhöhung, die Entstehung eines Hämatoms und subkutane Abszesse sowie Wundheilungsstörungen.

Zu den schweren Komplikationen rechneten wir das Auftreten einer Anämie und eines Urinoms sowie die Kombination aus verschiedenen Komplikationen wie Nierenfunktionsstörung, renaler Hypertonie, Ileus und Sepsis.



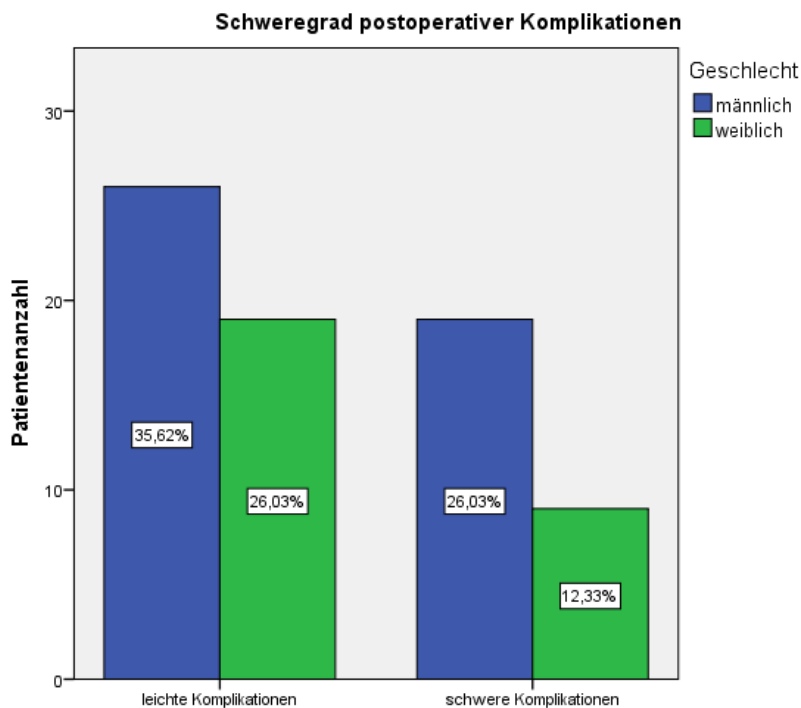
**Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen**

Bei der Betrachtung des geschlechterspezifischen Risikos für das Auftreten postoperativer Komplikationen zeigte sich mit 37,24% gegenüber 32,58% für Frauen ein erhöhtes Vorkommen von Komplikationen. Frauen hatten damit ein 1,4 zu 1 erhöhtes Risiko für einen postoperativ-komplizierten Verlauf.

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 19: Auftreten postoperativer Komplikationen im Geschlechtervergleich**

Geschlecht	postoperative Komplikationen		Gesamt
	keine postoperativen Komplikationen	postoperative Komplikationen	
männlich	93	45	138
weiblich	47	28	75
Gesamt	140	73	213



**Abbildung 15: Prozentuales Vorkommen des Schweregrads postoperativer Komplikationen mit geschlechtsspezifischer Aufteilung**

Postoperativ wurden die verschiedenen Verläufe auch nach der Clavien-Klassifikation eingeteilt, um eine bessere Aussage zum postoperativen Verlauf machen zu können.

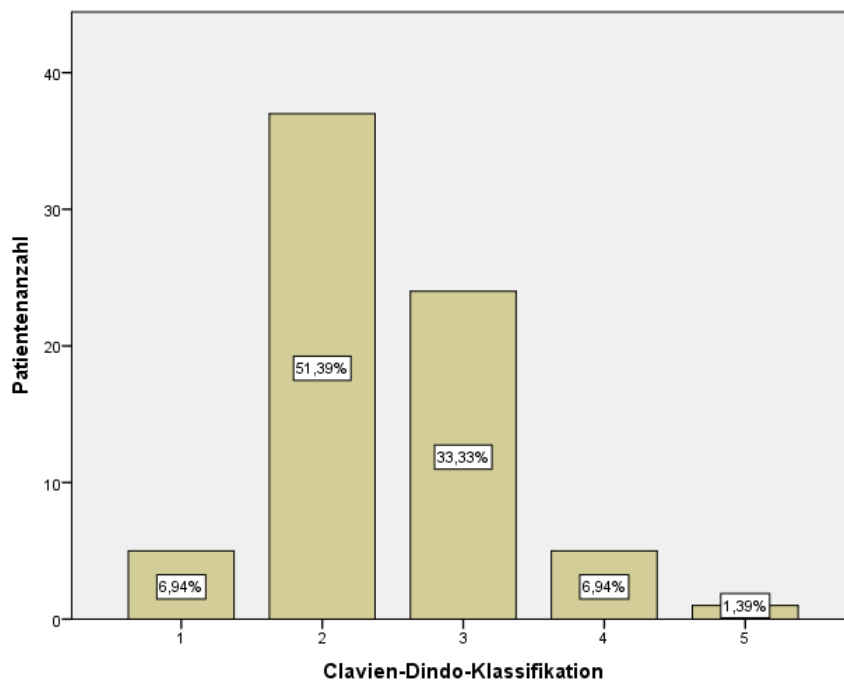
5 Patienten zeigten dabei einen von der Norm abweichenden Verlauf, jedoch ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen oder radiologischen Intervention (Grad 1). 37 Patienten fielen in die Grad II-Kategorie mit pharmakologischer Intervention, 24 Patienten fielen in die Grad III-Kategorie mit chirurgischem, endoskopischem, oder radiologischem Eingriff, 5 Patienten in Grad IV-Kategorie mit lebensbedrohlichem Verlauf. Ein Patient verstarb postoperativ und gehört somit in die Kategorie V (66). Bei der Erhebung der Clavien-Klassifikation wurde jeweils der höhere Wert bei mehrfach vorliegenden Scores verwendet.

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 20: Clavien- Grade- Vorkommen nach PADUA- Grad**

PADUA-Grad	Clavien-Grade					Gesamt
	1	2	3	4	5	
niedrig	4	26	15	4	0	49
mittel	0	9	8	1	0	18
hoch	1	2	1	0	1	5
<b>Gesamt</b>	5	37	24	5	1	72

Behandelt wurden die genannten Komplikationen mit Antibiotika, Diuretika, Antiemetika, parenteraler Ernährung, neurologischer Frührehabilitation, Bluttransfusionen, Dialyse, Anlegen perkutaner Nephrostomien, ureteralen Stents, Drainagen sowie Revisionsoperationen (Laparotomie, Nephrektomie).



**Abbildung 16: Prozentuales Vorkommen der Clavien- Einteilung**



### 3. Ergebnisse

---

#### 3.2. Regressionsanalyse

Im folgenden Abschnitt werden die statistischen Ergebnisse der binär logistischen und der linearen Regression zum Vergleich von präoperativer PADUA-Klassifikation und postoperativem Verlauf dargestellt.

##### 3.2.1. Binär logistische Regression

Als Einflussfaktor wurde in einem ersten Schritt der PADUA Grad mit den 3 Ausprägungen niedrig, mittel und hoch herangezogen.

In einer ersten Untersuchung wurde der PADUA-Score gegenüber dem Auftreten klinischer Symptome betrachtet. Es zeigt sich, dass die klinischen Beschwerden bei PADUA-Grad 2-Patienten um ein 2,11-faches Vorkommen anstiegen, dann aber bei PADUA-Grad 3-Patienten nur bei circa der Hälfte der Patienten vorlag. Die Resultate lassen aber aufgrund fehlender Signifikanz keine Verallgemeinerung zu.

Mit einem signifikanten Ergebnis ( $p < 0,001$ ) stellte sich der Zusammenhang zwischen klinischem cT-Stadium und PADUA-Grad dar, wobei ein steigender TNM-Grad mit höherem PADUA-Scores beobachtet wurde. Patienten mit einem mittleren Grad zeigten ein knapp Fünffaches, Patienten mit hohem Grad ein knapp 2,4-fach erhöhtes Risiko, ein fortgeschrittenes cT-Stadium (T1b/T2 versus T1a) gegenüber niedrig-Risikopatienten aufzuweisen. Aufgrund des niedrigen p-Wertes ist dieses Ergebnis signifikant und kann verallgemeinernd auch auf andere Gruppen angewandt werden.

Bei der Betrachtung postoperativer Komplikationen zeigte sich, dass bei Patienten mit niedrigem und mittlerem PADUA-Grad die Komplikationsrate beinahe unverändert blieb (OR 1,07). Bei PADUA-Grad 3-Patienten wurde demgegenüber eine Abnahme der Komplikationsrate auf etwas über die Hälfte im Vergleich zu niedrigem PADUA-Grad registriert (OR 0,63). Das Ergebnis zeigt keine Signifikanz.

Die Ergebnisse des Schweregrades postoperativer Komplikationen sind folgendermaßen zu interpretieren: bei mittlerem PADUA-Grad ist mit einem knapp 9-fachen Risiko gegenüber niedrigem PADUA-Grad für schwerwiegende Komplikationen zu rechnen (OR 8,82), wobei dieses Ergebnis signifikant ist. Hingegen nimmt bei hohem PADUA-Grad 3 die Wahrscheinlichkeit stark ab und ist sogar geringer als bei niedrigem PADUA-Grad (OR 0,90)

Ein nachvollziehbares Ergebnis erbrachte die Clavien-Einteilung mit einem erhöhten Risiko für Patienten des PADUA-Grad 2 mit einem Clavien-Stadium  $> 2$  gegenüber Patienten des PADUA-Grades 1. Patienten des Padua Grades 2 haben im Vergleich zu Patienten des Padua Grades 1 eine 60% erhöhte Chance, dem Clavien Grad  $> 2$  zu unterliegen. Dieses Resultat ist nicht signifikant. Der Vergleich der Gruppen Padua Grad 3 und Padua Grad 1 zeigte keinen Unterschied. Patienten mit niedrigem wie hohem PADUA-Grade sind in etwa dem gleichen Clavien-Stadium zuzuordnen.

Wie für das klinische TNM-Stadium zeigt die logistische Regression auch für das pathologische TNM-Stadium ein plausibles Ergebnis. Mit steigendem pT-Stadium stieg ebenfalls der PADUA-

### 3. Ergebnisse

Grad. Für PADUA-Grad 2-Patienten zeigte sich gegenüber PADUA-Grad 1-Patienten ein knapp 2,5-fach erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines T1b-Stadiums, anstelle eines T1a-Stadiums, für PADUA-Grad 3-Patienten sogar ein 3,2-fach erhöhtes Risiko. Dieses Resultat ist mit einem p-Wert von 0,074 zwar nicht signifikant, deutet aber auf einen Trend hin.

Abschließend wurde die Frage untersucht, wie sich der PADUA-Grad bezüglich der histologischen Klassifikation der Nierenzellkarzinome verhält. Gibt es eine bestimmte Differenzierung, die mit einem höheren PADUA-Grad einhergeht? Lässt dies wiederum eine Abschätzung auf die Aggressivität und den Verlauf der Krankheit zu?

Um dieser Frage nachzugehen, wurde erstmals die Art der Transformation, das bedeutet die Unterscheidung in maligne versus benigne untersucht. Dabei zeigte sich, dass mit steigendem PADUA-Grad die Malignität nicht zunimmt, sondern sogar abnimmt. PADUA-Grad 2-Patienten haben gegenüber PADUA-Grad 1-Patienten eine um 14% erhöhte Chance (OR 1,13), PADUA-Grad 3-Patienten eine sogar um 50% erhöhte Chance (OR 1,48) für eine benigne Transformation. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht signifikant.

Die Betrachtung der beiden Haupthistologien, der klarzelligen und papillären Differenzierung, zeigte eine richtungsweisende Korrelation mit dem PADUA-Grad. Für Patienten mit höherem PADUA-Grad stieg die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines klarzelligen beziehungsweise papillären Tumors im Vergleich zu anderen Histologien.

Bezüglich der klarzelligen Histologie zeigte sich bei PADUA-Grad 3-Patienten ein 35% erhöhtes Risiko gegenüber PADUA-Grad 1-Patienten. Die Patienten mit PADUA-Grad 2 verfügten über ein 32% erhöhtes Risiko für eine papilläre Differenzierung gegenüber PADUA-Grad 1-Patienten.

**Tabelle 21: Ergebnisse der binär logistischen Regression mit drei- geteilter PADUA-Klassifikation**

abhängige Variable	unabhängige Variable	OR	p-Wert	95%-KI
<b>Allgemeine Symptome</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	2,11	0,089	0,89-5,0
	PADUA Grad 3	0,52	0,541	0,06-4,20
<b>cT-Stadium T1b, T2</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	4,87	< 0,001	2,42-9,82
	PADUA Grad 3	2,36	0,122	0,79-7,0
<b>postoperative Komplikationen</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	1,07	0,85	0,54-2,12
	PADUA Grad 3	0,63	0,44	0,2-2,04

### 3. Ergebnisse

<b>Schweregrad postoperativer Komplikationen</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	8,82	0,001	2,46-31,64
	PADUA Grad 3	0,90	0,993	0,09-9,43
<b>Clavien-Grad &gt; 2</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	1,6	0,411	0,53-4,69
	PADUA Grad 3	1,05	0,957	0,61-69
<b>Histologischer Typ – benigne Transformation</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	1,137	0,734	0,54-2,38
	PADUA Grad 3	1,486	0,494	0,48-4,63
<b>Histologischer Typ –klarzellige Histologie</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	1,05	0,922	0,26-3,05
	PADUA Grad 3	1,35	0,707	0,28-6,59
<b>Histologischer Typ – papilläre Histologie</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	1,32	0,598	0,49-3,74
	PADUA Grad 3	1,02	0,977	0,21-4,88
<b>pT1b-Stadium</b>	PADUA Grad 1	Referenz		
	PADUA Grad 2	2,446	0,033	1,07-5,57
	PADUA Grad 3	3,320	0,074	0,89-12,4

Da die vorliegenden Resultate klinisch zum Teil schwer erklärbare Ergebnisse der Risikoerhöhung bezüglich des PADUA-Scores zeigten, wie zum Beispiel die Erhöhung eines bestimmten Faktors bei PADUA-Grad 2-Patienten, dann jedoch eine Abnahme bei PADUA-Grad 3-Patienten, wurde eine weitere statistische Auswertung durchgeführt. Aus dieser Beobachtung entstand die Überlegung einer zwei-geteilten PADUA-Graduierung in einen Grad < 8 Punkte versus einem Grad > 8 Punkten.

Die logistische Regression wurde für alle oben genannten abhängigen Variablen ebenfalls mit der dualen PADUA-Klassifikation durchgeführt. Hierzu werden in dieser Arbeit jedoch nur die statistisch relevanten Ergebnisse dargestellt.

Wie bei den vorausgehenden Ergebnissen für den drei-geteilten PADUA-Grad zeigte sich auch für die zwei-gradige Klassifikation signifikante bzw. stark richtungsweisende Ergebnisse für das klinisches und pathologisches TNM-Stadium (primäre Tumorausdehnung): mit steigendem PADUA-Grad erhöhte sich ebenfalls das T-Stadium.

Für das cT-Stadium zeigten Patienten mit PADUA-Score > 8 Punkten ein 4-fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten mit einem Scores  $\geq 8$  Punkten für das Vorliegen eines klinisches TNM-Stadiums > T1a. Dieses Ergebnis lässt sich aufgrund seiner Signifikanz verallgemeinern (OR < 0,001).

Im gleichen Sinne zeigten Patienten mit PADUA-Score  $\geq 8$  Punkten ein 2,63-faches Risiko für ein

### 3. Ergebnisse

erhöhtes pT1b-Stadium versus einem pT1a-Stadium im Vergleich zu Patienten mit einem Score < 8 Punkten. Dieses Ergebnis ist zwar nicht signifikant, lässt mit einem p-Wert von 0,012 aber eine eindeutige Richtung erkennen.

Für das Auftreten postoperativer Komplikationen zeigte sich eine Abnahme des Risikos mit steigendem PADUA-Score. Patienten mit  $\geq 8$  PADUA-Punkten waren etwas weniger häufig als Patienten mit < 8 PADUA-Punkten betroffen (OR 0,94). Das Ergebnis ist nicht signifikant (p-Wert 0,85).

Der Schweregrad postoperativer Komplikationen, das heißt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwieriger Komplikationen mit höherem PADUA-Score zeigte eine positive zusammenhängende Korrelation mit einem nahezu signifikanten Ergebnis (p-Wert 0,012). PADUA-Score  $\geq 8$  Patienten verfügten über ein knapp 5,5-faches Risiko für schwerere Komplikationen als Patienten mit einem niedrigem PADUA-Punktwert.

**Tabelle 22: Ergebnisse der binär logistischen Regression mit zwei- geteilter PADUA- Klassifikation**

abhängige Variable	unabhängige Variable	OR	p-Wert	95%-KI
cT-Stadium T1b, T2	PADUA Score < 8 PADUA Score $\geq 8$	Referenz 4,06	< 0,001	2,15-7,67
postoperative Komplikationen	PADUA Score < 8 PADUA Score $\geq 8$	Referenz 0,94	0,85	0,51-1,76
Schweregrad postoperativer Komplikationen	PADUA Score < 8 PADUA Score $\geq 8$	Referenz 5,43	0,002	1,82-16,22
pT1b-Stadium	PADUA Score < 8 PADUA Score $\geq 8$	Referenz 2,63	0,012	1,23-5,56

#### 3.2.2. Lineare Regression

Um den Einfluss des Regressors auf das in dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv genauer zu untersuchen, wurde mit Hilfe der Methode der linearen Regression analysiert, ob es einen linearen positiven oder negativen Zusammenhang zwischen den Patienten- und OP-Kriterien und dem Padua-Score gibt.

### 3. Ergebnisse

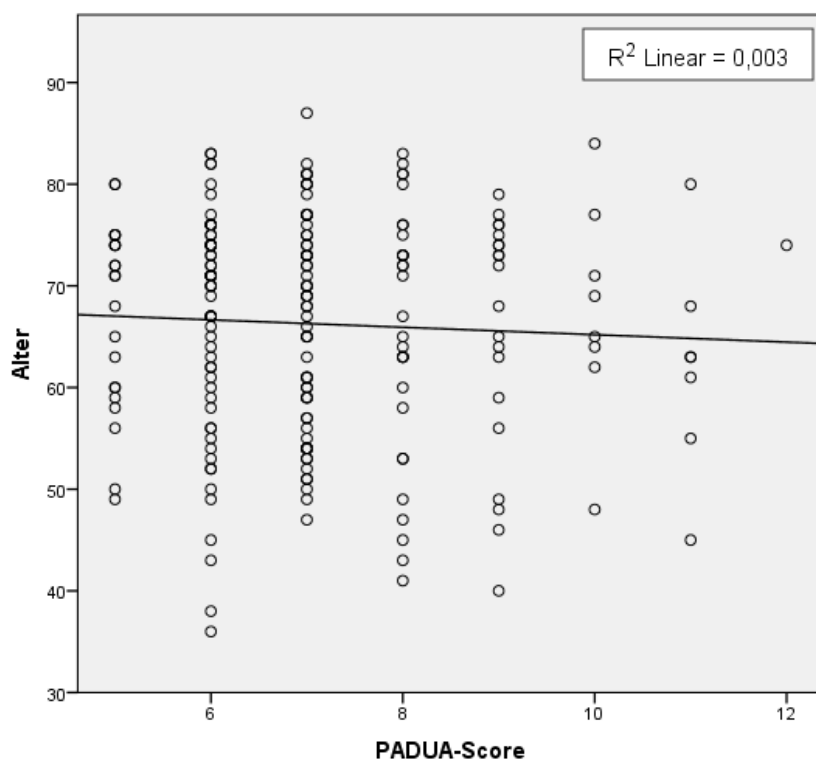
#### Lineare Regression: Alter

Der erste untersuchte Parameter war das Alter mit  $66,26 \pm 10,8$  in Jahren. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0,003 indiziert einen sehr schwachen bis eher keinen Grad des linearen Zusammenhanges zwischen den beiden Variablen PADUA-Score und Alter.

**Tabelle 23: Lineare Regressionsanalyse - Alter (Jahre)**

abhängige Variable	Korrelationskoeffizient nach Pearson R	Regressionskoeffizient B	Konstante	Standardfehler
Alter (Jahre)	0,05	-0,36	68,85	0,501

Die graphische Darstellung zeigt folgendes Ergebnis mit Angabe der Regressionsgleichung.



**Abbildung 17: Lineare Regressionsanalyse - Alter (Jahre)**

#### Lineare Regression: Bodymass-Index

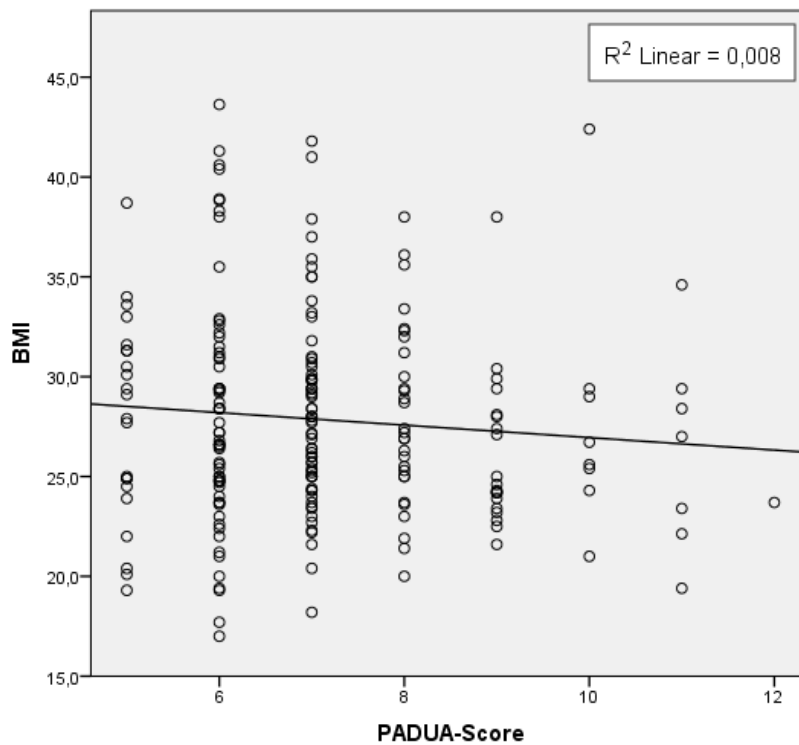
Auch der Bodymass-Index zeigte einen sehr schwachen gegenläufigen (negativ linearen) Zusammenhang mit dem PADUA-Score. Es ergab sich folgendes Ergebnis:

**Tabelle 24: Lineare Regressionsanalyse - BMI**

abhängige Variable	Korrelationskoeffizient nach Pearson R	Regressionskoeffizient B	Konstante	Standardfehler
BMI	0,09	-0,31	30,07	0,24

### 3. Ergebnisse

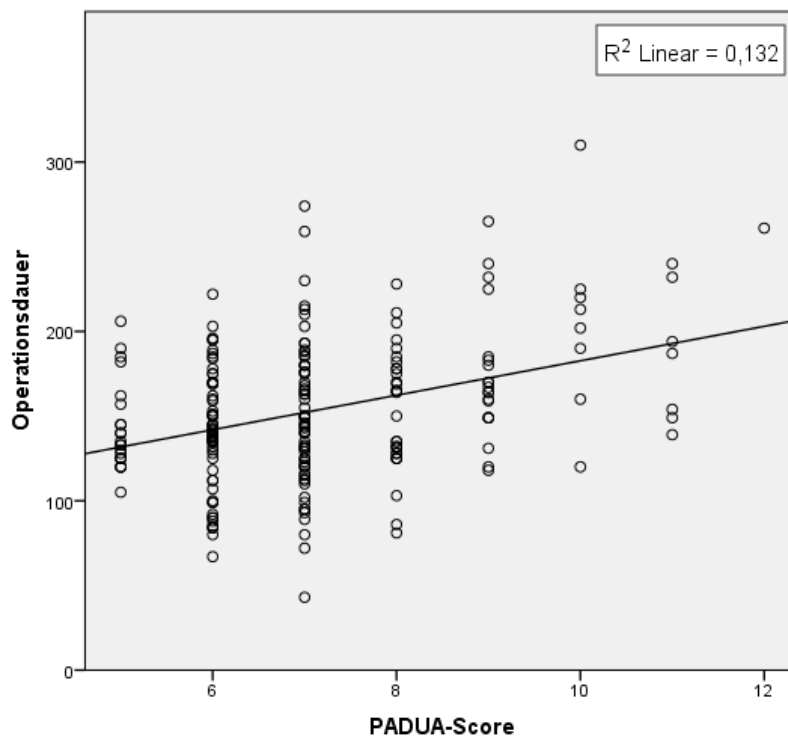
---



**Abbildung 18: Lineare Regressionsanalyse - BMI**

#### Lineare Regression: Operationszeit

Für die Operationszeit in Minuten zeigte sich mit einem Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,132$  ein schwacher linearer Zusammenhang mit dem Merkmal PADUA-Score.



**Abbildung 19: Lineare Regressionsanalyse - Operationszeit (min)**

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 25: Lineare Regressionsanalyse - Operationszeit (min)**

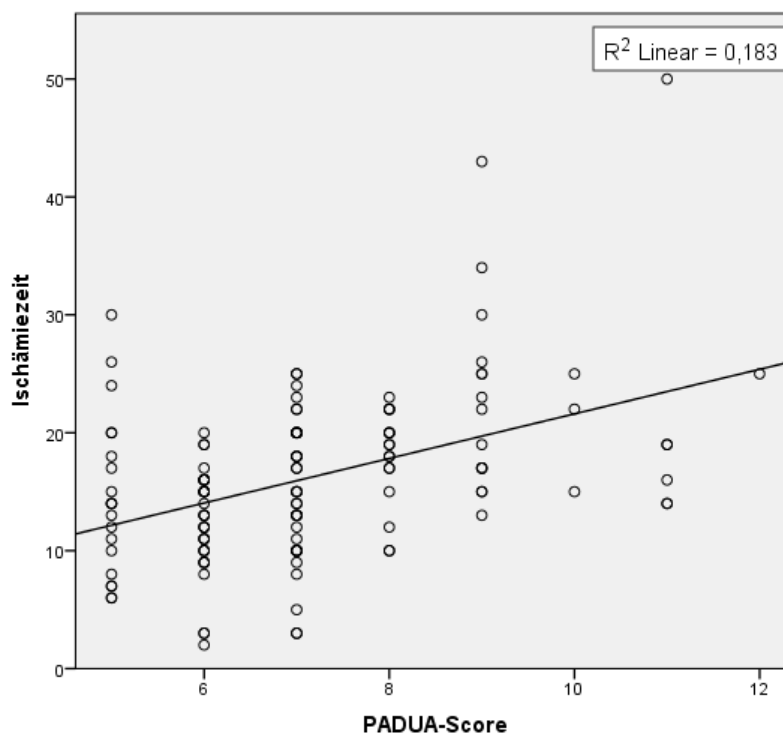
abhängige Variable	Korrelationskoeffizient nach Pearson R	Regressionskoeffizient B	Konstante	Standardfehler
OP-Zeit (min)	0,363	10,18	80,89	1,8

#### Lineare Regression: Ischämiezeit

Bei der Betrachtung der Dauer der Ischämiezeit in Minuten zeigte sich ein positiver Zusammenhang. Das Bestimmtheitsmaß beträgt dabei  $R^2$  0,42.

**Tabelle 26: Lineare Regressionsanalyse - Ischämiezeit (min)**

abhängige Variable	Korrelationskoeffizient nach Pearson R	Regressionskoeffizient B	Konstante	Standardfehler
Ischämiezeit (min)	0,428	1,89	2,71	0,35



**Abbildung 20: Lineare Regressionsanalyse - Ischämiezeit (min)**

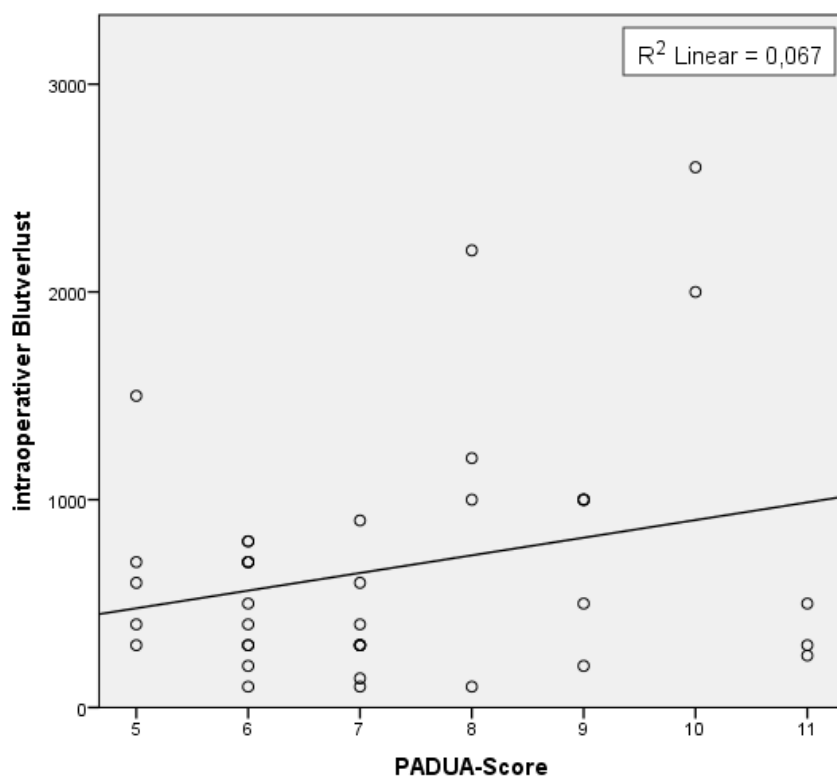
#### Lineare Regression: Blutverlust

Erwartungsgemäß zeigte sich für die Untersuchung zwischen PADUA-Score und intraoperativem Blutverlust (Milliliter) ein positiver Zusammenhang mit dem Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,26$ .

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 27: Lineare Regressionsanalyse - intraoperativer Blutverlust (ml)**

abhängige Variable	Korrelationskoeffizient nach Pearson R	Regressionskoeffizient B	Konstante	Standardfehler
Blutverlust (ml)	0,26	84,93	53,07	51,93



**Abbildung 21: Lineare Regressionsanalyse - intraoperativer Blutverlust (ml)**

#### Lineare Regression: Krankenhausaufenthalt

Erstaunlicherweise konnte zwischen PADUA-Score und Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage), welche durch postoperativen Verlauf, Komplikationen und deren Therapie bestimmt wird, kein Zusammenhang dargelegt werden. Mit einem R-Wert von 0,059 und einer Signifikanz von 0,393 waren Patienten mit einem hohen PADUA-Score nicht dafür prädestiniert, nach erfolgter OP längere Zeit im Krankenhaus zu verweilen.

**Tabelle 28: Lineare Regressionsanalyse - Krankenhausaufenthalt (Tage)**

abhängige Variable	Korrelationskoeffizient nach Pearson R	Regressionskoeffizient B	Konstante	Standardfehler
Krankenhausaufenthalt (Tage)	0,059	- 0,24	10,85	0,28



### 3. Ergebnisse

---

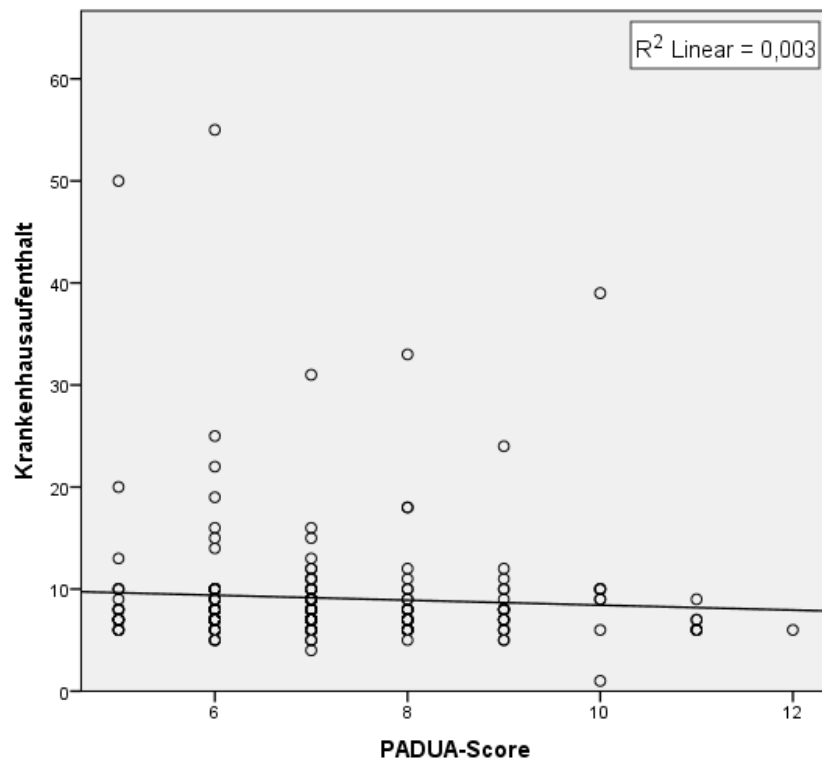


Abbildung 22: Lineare Regressionsanalyse - Krankenhausaufenthalt (Tage)

### 4. Diskussion

In diesem Teil der Arbeit soll den eingangs gestellten Fragen nachgegangen, Ergebnisse erläutert, mit anderen Studien und Scores zur Nierenteilresektion verglichen und ihre zukünftige Anwendbarkeit diskutiert werden. Am Ende des Abschnitts werden die möglichen Limitationen der Arbeit dargelegt.

Angesichts der vielen Veröffentlichungen innerhalb der letzten Jahre über die Aussagekraft von standardisierten Scoring-Systemen bei partieller Nierenresektion liefert diese Arbeit auch Ergebnisse, die einen relevanten Beitrag zur aktuellen Diskussion leisten können.

Ziel der Arbeit war es, den PADUA-Score zu bewerten und damit einen Teil zur Entwicklung eines allgemein gültigen Scores über die Nierenteilresektion zu liefern. Dazu ist es notwendig, die einzelnen Daten der verschiedenen Scores auszuwerten, um den Score mit der größten Relevanz hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Patientendaten und deren Outcomes zu ermitteln.

Sinn der Arbeit war es nicht, die einzelnen PADUA-Kriterien, die von Ficarra et al. in der hier zugrundeliegenden Arbeit 2009 entwickelt wurden (52), zu bewerten, sondern die Anwendbarkeit des bereits erhobenen PADUA-Scores auszuwerten.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der archivierten Daten der Urologischen Klinik der Universität Rostock. Für das ganzheitliche Verständnis der Arbeit ist dieser Aspekt wichtig, da die Unvollständigkeit einiger Daten festgehalten werden muss. So fehlt beispielsweise bei einem Patienten die Operationsdauer und bei zwei Patienten Angaben zum cT-Stadium. Daten, die aufgrund von größeren fehlenden Angaben eventuell zu fehlerhaften Ergebnissen geführt hätten, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Basisdaten der Patienten zeigen bei unserem Kollektiv ganz ähnliche Ergebnisse wie bei den Patienten in der Studie von 2009 von Ficarra et al. Das mediane Alter liegt hier bei 69 Jahren, in der Studie von Ficarra et al. bei 62 Jahren. 64,8% der Patienten waren männlich (Ficarra: 72,6%), 35,2% weiblich (Ficarra: 27,4%). Der mediane BMI-Wert liegt bei 27,17 und ist damit ebenfalls vergleichbar (25,4).

Aufgrund der vergleichbaren Datenlage kann von einem ähnlichen Patientenkollektiv und einer guten Übereinstimmung der demographischen Daten unseres Kollektivs mit denen von Ficarra et al. ausgegangen werden, wobei unsere Studie wegen der fast doppelt so großen Population (213 vs. 164 Patienten) eine höhere Repräsentativität aufzeigt.

Die Schlussfolgerung der Studie von Ficarra et al. beschreibt eine gute Anwendbarkeit des PADUA-Scores und spricht dafür, dass entsprechende anatomische Kriterien anstelle der isolierten Betrachtung der klinischen Größe zur Vorhersage von perioperativen und postoperativen Komplikationen bevorzugt werden. So besagt die Studie, dass Patienten mit PADUA-Score 8-9 ein 14-fach erhöhtes Risiko und Patienten mit Score > 10 ein 30-fach erhöhtes Risiko für jegliche Art von Komplikationen haben.

In der hier untersuchten Population konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden.

## 4. Diskussion

---

Im Gegenteil wurde gezeigt, dass das Risiko postoperativer Komplikationen für Patienten mit PADUA-Score 8-9 gegenüber Patienten mit einem Score von 6-7 in etwa unverändert bleibt, um dann bei Patienten mit einem Score > 10 Punkten sogar um zirka die Hälfte geringer zu werden.

Damit liegen die Ergebnisse bezüglich des Auftretens von postoperativen Komplikationen in klarem Widerspruch zu den Ergebnissen von Ficarra et al. Ähnliche negative Resultate liefert die Studie von Zhamshid et al. (66) und Zhong-Yuan et al. (67). Mögliche Einflussfaktoren auf diese abweichenden Ergebnisse könnten ganz unterschiedlicher Natur sein. Einerseits wäre die mangelnde Anzahl an insgesamt eingetretenen postoperativen Komplikationen (n = 73, entspricht 34,27%) ein möglicher Grund, wobei in der Arbeit von Ficarra et al. die Anzahl der Patienten mit eingetretenen Komplikationen ebenfalls nur bei 22,6% lag. Andererseits spielen operationstechnische Gründe, - Hygiene, Technik und Gewohnheiten des Operateurs (68) - eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Komplikationen, wobei die Aussagen anderer Studien hier allerdings divergieren. In einer Studie von Wen Kong et al., veröffentlicht 2012, wurde ein positiver Zusammenhang belegt, da bei Patienten mit mittlerem und hohem PADUA-Score ein 37-fach-höheres Risiko bestand (69). Auch in der Studie von Stavros et al. (70) zeigte sich eine steigende Komplikationsrate von 2 auf 40% bei einem PADUA-Score von > 8 Punkten.

Die Einschränkung beider Studien besteht in der Einteilung des PADUA-Scores in nur zwei Gruppierungen. Diese erfolgte, nicht wie von Ficarra et al. vorgeschlagen, in drei Graden (niedrig: 6-7 Punkte, mittel: 8-9 Punkte, hoch: > 10 Punkte), sondern nur in zwei Gruppen (PADUA-Punkte < 8 Punkte vs. > 8 Punkte). Damit fallen alle Patienten der mittleren Risikogruppe in die der hohen Risikogruppe und die Aussagekraft nimmt damit stark ab.

Sollten sich in zukünftigen Studien mit zwei Risikogruppen ähnlich gute korrelative Resultate ergeben, könnte eine Reevaluation des Scores mit dem Ziel einer zweigeteilten Klassifizierung (low vs. high) erörtert werden.

Die Auswertung der Daten über die Clavien- Klassifikation, welche detaillierte Auskunft über den Grad postoperativer Komplikationen gibt, unterstreicht die gewonnen Ergebnisse mit negativer Korrelation zwischen PADUA-Score und möglichen Komplikationen. Die Ergebnisse liefern ein abnehmendes Grading bei zunehmenden PADUA- Score Punkten (PADUA Score 8-9 mit 1,6-fachem, Score > 10 mit nur 1,05-fachem Risiko gegenüber Score 6-7).

Darüber hinaus stellte sich bei der Untersuchung über die Art der Komplikationen, sprich die Einteilung in leicht vs. schwerwiegende Komplikationen, eine bei PADUA-Score 8-9 Punkten steigende, bei PADUA-Score > 10 Punkten jedoch gleichbleibende Korrelation dar (für PADUA-Score 8-9 Punkte ein 9-fach und Score > 10 Punkte ein gleich bleibend erhöhtes Risiko gegenüber Score 6-7 Punkten). Dieser, den ursprünglichen Ergebnissen von Ficarra et al. nicht entsprechende Zusammenhang zwischen PADUA-Score und Schweregrad postoperativer Komplikationen/Clavien-Klassifikation konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden. (53) Wie auch in der Studie von Wen Kong et al. (69) könnte diese negative Korrelation an der mangelnden Auswahl von betroffenen Patienten, - 45 mit leichten und 28 mit schweren Komplikationen - liegen.

Der Zusammenhang zwischen dem PADUA-Score und Komplikationen wurde ebenfalls von Hew et al. (71) in einer 2011 veröffentlichten Untersuchung dargelegt. Auch hier wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, die eine mit dem Score < 10, die andere mit PADUA-Werten > 10. Nur bei der Einteilung in diese zwei Untergruppen und nicht wie eigentlich vorgesehen in drei Grade, konnte eine positive Korrelation gezeigt werden. Ebenso wie bei der vorliegenden Arbeit konnte

## 4. Diskussion

---

auch in der Untersuchung von Hew et al. keine Voraussage über leichte oder schwere Komplikationen mit dem PADUA-Score gemacht werden.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Voraussage zur benötigten intraoperativen Ischämiezeit mittels des PADUA-Scores möglich ist.

In der ursprünglichen Arbeit zur Nierenteilresektion von Ficarra et al. wurde die Kompression des den Tumor umgebenden Gewebes ohne eine Abklemmung der Arterien durchgeführt.

Die weitere Diskussion über die Anwendbarkeit des Scores wurde mit neuen Daten zur Ischämiezeit geführt. 2013 konnte durch Zhang et al. ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohem PADUA-Score und Ischämiezeit nachgewiesen werden (67). Auch bei Waldert et al. zeigte sich eine verlängerte Ischämiezeit mit zunehmendem PADUA-Score, sowohl für offene als auch für laparoskopische Nierenteilresektionen (53). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2014 unterstützt diese Überlegung ebenfalls (72). Dieser Zusammenhang scheint einleuchtend, da ein komplexer, großer und bereits tief infiltrierter Tumor (entspricht einem hohen PADUA-Score) ein aufwendiges operatives Vorgehen zur Entfernung verlangt und eine damit verbundene längere Durchblutungsunterbrechung notwendig macht. Es sollte also, so Zhang et al, bei zunehmender Komplexität renaler Tumoren mehr Zeit für die vaskuläre Abklemmung verwendet werden um gute Rekonstruktionsergebnisse zu erhalten.

Ein wichtiger Faktor bei der Betrachtung der Ischämiezeit der vorliegenden Untersuchung ist die Tatsache, dass nur Zeitangaben der kalten Ischämiezeit aufgezeichnet wurden. Bei den in warmer Ischämiezeit operierten Patienten wurde lediglich diese Charakterisierung festgelegt, es konnte jedoch nachträglich keine genaue Angabe zur Dauer eruiert werden.

Trotzdem lässt sich anhand der vielen in den letzten Jahren positiv korrelierenden und auch in dieser Arbeit belegten Ergebnissen festhalten, dass sich mit Hilfe des PADUA-Systems eine Aussage über die zu erwartende intraoperative Ischämiezeit und damit auch eine Voraussicht über die Komplexität der OP geben lässt.

Nicht nur die Ischämiezeit lässt sich durch den PADUA-Score einschätzen, auch die OP-Zeit stand in einem positiven Zusammenhang. Das ist ebenfalls ein einleuchtendes Ergebnis, da bei größeren Tumoren ein längerer operativer Aufwand zu erwarten ist. Einige Autoren (53,73,74) konnten in der Vergangenheit mit Einschränkungen ähnliche Ergebnisse liefern. Bei letztgenannter Arbeitsgruppe bezieht sich die verlängerte OP-Zeit nur auf zentral lokalisierte Tumoren, wobei bei diesen auch mit einer erhöhten Frequenz postoperativer Komplikationen zu rechnen ist.

Keine Korrelation zeigt die Studie von Okhunov et al. bezüglich der Operationszeit (66). Die Arbeitsgruppe schlägt als alternative Möglichkeit zur Präevaluation der Operationszeit die Betrachtung anderer Kriterien - Körperschema, Operationsanamnese und hiläre Dissektion - anstelle der anatomischen Faktoren vor.

Erstaunlicherweise konnte in unserer Arbeit kein Zusammenhang zwischen PADUA-Score und Dauer des Krankenhausaufenthalts festgestellt werden (Regressionskoeffizient von  $-0,24$ ). Da die postoperative Hospitalisationszeit durch Patientenbefinden und Krankheitsverlauf bestimmt wird, stellt sie wiederum ein indirektes Maß für aufgetretene postoperative Komplikationen dar.

Ähnliche Ergebnisse liefern die Arbeitsgruppen um Kruck et al. (74) und Okhunov et al. (66), ohne statistisch relevante Zusammenhänge. Der Erkenntnisstand legt also nahe, dass der PADUA-Score als Mittel zur Voraussage über die approximative Krankenhausverweildauer nicht geeignet ist.

## 4. Diskussion

---

In welchem Umfang PADUA-Score und intraoperativer Blutverlust bzw. Hb-Abfall zusammenhängen, konnte durch andere Arbeitsgruppen sowie auch durch diese Arbeit nicht eindeutig geklärt werden.

Einerseits zeigte sich eine positive Korrelation, so bei Kong et al., der diese für laparoskopisch angewandte als auch offene Operationstechnik nachweisen konnte. In einer neueren Studie von Mottrie et al. (75) zeigte sich sogar ein statistisch signifikantes Ergebnis, allerdings für roboterassistierte Operationen. In dieser Studie wird betont, dass dieser Zusammenhang jedoch von wenig klinischer Relevanz ist, da selbst in der High-Risk-Group nur ein minimaler Blutverlust registriert wurde. Durch die 2012 veröffentlichte Arbeit von Kruck et al. (74) konnte das Geschilderte auch für laparoskopische Verfahren nachgewiesen werden.

Demgegenüber stehen die Aussagen der Arbeiten (66,67,76), die durch einen steigenden PADUA-Score keinen erhöhten Blutverlust vorfanden. Waldert et al. gibt als mögliche Begründung für die Unabhängigkeit des PADUA-Scores gegenüber dem Blutverlust an, dass dieser durch Abklemmung der Blutgefäße unbeeinflusst von anatomischen Kriterien sei. Hauptsächliche Blutungsursache sei während der Präparation im Hilus-Bereich zu erwarten.

Wir konnten in unserer Studie mit zunehmendem PADUA-Score einen ansteigenden Blutverlust feststellen ( $R = 0,26$ ), die Aussage von Waldert et al. über den gering zu erwartenden Blutverlust kann hier nicht bestätigt werden. Ein Blutverlust von maximal 2,6 Litern, wie es bei unserem Patientenkollektiv intraoperativ zu verzeichnen war, stellt eine maßgebliche Komplikation dar.

Die anatomischen Kriterien, die in die Errechnung des Scores miteinfließen, lassen Rückschlüsse auf die Komplexität des Tumors zu. Eine mittlere Tumorlokalisation innerhalb der Niere wird beispielsweise mit 2 Punkten gegenüber der inferioren oder superioren Lokalisation mit nur 1 Punkt gewertet, welche eine bessere operative Ausgangslage indizieren. Diese Punktvorgabe gibt unter anderem einen Hinweis auf den zu erwartenden Aufwand der Operation. Liegt nun ein hoher PADUA-Score vor, deutet dies auf einen komplexen Tumor hin und indiziert eine aufwendige Operation mit höherer Wahrscheinlichkeit eines großen Blutverlustes. Wenn man diesen Zusammenhang überdenkt, scheint ein hoher PADUA-Score korreliert mit hohem Blutverlust plausibel zu sein.

Die Untersuchungen des Alters in Bezug zum PADUA-Score scheinen auf den ersten Blick überflüssig zu sein. Jedoch liegt die Vermutung nahe, dass mit steigendem Alter ebenfalls mit erhöhten perioperativen Problemen zu rechnen ist (77). Ist es somit möglich, bereits mit dem Faktor Alter eine Abschätzung der Komplexität des Tumors (PADUA) herzustellen?

Laut unseren erhobenen Daten lässt sich diese Vermutung nicht bestätigen. Es ist sogar eine negative Korrelation ( $R = -0,36$ ) zwischen Alter und PADUA-Score verzeichnet. In Studien wurde jedoch belegt, dass ein höheres Alter ( $> 60$  Jahre) mit einem vermehrten Auftreten von Komplikationsrisiken/ abnehmender Nierenfunktion verbunden ist (74).

Der Grund, warum der Zusammenhang zwischen Alter und PADUA-Score bei unserer Patientenpopulation nicht belegt werden konnte, kann auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sein. Eine wichtige Tatsache stellt die allgemein frühere und zufällig entdeckte Diagnose des Nierenzellkarzinoms durch verbesserte Bildgebung dar (70). Besonders ältere Menschen unterliegen einer häufigeren Kontrolle durch medizinische Diagnostik, wodurch sich erklären lässt, dass die Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen Diagnose eines inzidentellen Nierentumors höher ist als bei jungen Patienten mit durchschnittlich weniger ärztlichem Kontakt. Diese Überlegung wäre eine mögliche Erklärung für die fehlende Korrelation.

## 4. Diskussion

---

Ein gleichfalls negatives Ergebnis lieferte die Untersuchung zwischen Körpermasse (BMI) und PADUA-Score ( $R = -0,31$ ).

Obgleich der PADUA-Score von Ficarra et al. nicht für die Voraussage des Scores durch den BMI-Wert bzw. eine Voraussage über den BMI-Wert durch den Score entwickelt wurde, ist die Fragestellung inwieweit die beiden Kriterien miteinander zusammenhängen, interessant.

Einerseits deutet ein hoher BMI-Wert auf einen ungesunden Ernährungszustand, eine Stoffwechselstörung, psychische Belastung und eine ungünstige kardiovaskuläre Gesamtsituation hin. Andererseits könnte ein sehr geringer BMI-Wert im Zusammenhang mit einer malignen Tumorerkrankung durch Gewichtsverlust im Rahmen der B-Symptomatik erklärt werden. Beide BMI-Veränderungen, sowohl ein hoher BMI-Wert also auch einen geringer BMI-Wert (78,79), konnten mit steigenden postoperativen Komplikationen nach Nierenteilresektion in Verbindung gebracht werden (67). Damit lässt sich in Hinblick auf die erhaltenen Ergebnisse zusammenfassen, dass die Betrachtung des Alters sowie auch des BMI-Maßes keine Einflüsse auf den PADUA-Score ausüben bzw. weitere Modifikationen und Studien hierzu vorzunehmen sind.

Eine interessante Beobachtung konnten wir bei der statistischen Auswertung der histologischen Kriterien machen.

In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob es einen allgemeinen Zusammenhang zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen gibt. Lässt sich mit dem PADUA-Score bereits präoperativ die Wahrscheinlichkeit abschätzen, ob das postoperativ gewonnene Präparat eine maligne (klarzellige, papilläre oder chromophobe Histologie) oder eine benigne Veränderung (Onkozytom, Angiomyolipom oder Nierenzyste) zeigen wird?

Für unser Patientenkollektiv zeigte sich erstaunlicherweise eine inverse Korrelation, allerdings von nur geringem Ausmaß. PADUA-Grad-2-Patienten hatten eine 1,14-fach größere, PADUA-Grad-3-Patienten eine 1,49-fach erhöhte Chance auf eine benigne Veränderung gegenüber Grad 1-Patienten.

Bei weitgehender Auswertung der klarzelligen Histologie gegenüber allen anderen Vorkommen zeigte sich die gleiche Tendenz: eine abnehmende Inzidenz der bösartigen Histologien mit steigendem PADUA-Score.

Diese Daten stehen den bis dato erhobenen Ergebnissen anderer Studien gegenüber. So berichtet Cheville et al. über einen positiven Zusammenhang zwischen klarzelliger Histologie und Tumorkomplexität (80).

Aufgrund der Studie von Stavros et al. aus dem Jahr 2011 (70), in der eine erhöhte Komplikationsrate mit papillärer Histologie einhergeht, untersuchten wir ebenfalls die papilläre Differenzierung unseres Patientenkollektivs. Aber auch hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine papilläre Histologie mit niedrigem PADUA-Score.

Die Anzahl der Patienten mit papillär differenziertem Tumor lag bei  $n = 27$ , welches einem Prozentanteil von 12,6 am Gesamtkollektiv ausmacht und damit relativ gering erscheint. Dieser Umstand muss bei der Diskussion berücksichtigt werden.

Unser Resultat steht anderen Studien (Cheville et al., Statsivam et al. (80,81)) gegenüber, die wie oben bereits erwähnt, eine niedrige Tumorkomplexität mit papillärer, hohe Tumorkomplexität mit klarzelliger Histologie in Verbindung bringen.

Wie sich die Zusammenhänge erklären lassen, ist nicht eindeutig geklärt. Ein möglicher Erklärungsansatz für das gemeinsame Auftreten von maligner Tumorentität mit schlechter Nierenfunktion könnte in der von Pierre Bigot et al. (77) plausibel dargelegte Pathophysiologie

## 4. Diskussion

---

liegen. Die Arbeitsgruppe beschreibt die Möglichkeit, dass durch die erhöhte Neovaskularisation, wie sie bei malignen Histologien bevorzugt auftritt, mit einer vermehrten Rate an arteriövenöser Fisteln zu rechnen ist, die wiederum die Nierenfunktion beeinträchtigen. Eine andere Möglichkeit wäre der Umstand, dass bösartige Tumoren auch eine erhöhte Komplexität und Größe zeigen und damit der operative Resektionsvorgang gravierendere Ausmaße annimmt, welche ebenfalls die postoperative Nierenleistung beeinträchtigen.

Ob und welche Histologien mit dem PADUA-Score korrelieren, bleibt also ungeklärt.

Eine weitere Frage, die wir uns stellten, beschreibt den Einfluss des PADUA-Scores auf präoperativ vorhandene Krankheitserscheinungen.

Die Schlussfolgerung aus einem vorliegenden Zusammenhang könnte sich folgendermaßen darstellen: eine starke Symptomatik lässt einen hohen PADUA-Score vermuten, der wiederum mit dem entsprechenden Risiko für postoperative Komplikationen einhergeht.

Um dieser Frage weiter nachzugehen, teilten wir die Patienten in zwei Gruppen ein, die eine ohne (86,9%) und die andere mit Symptomen (13,1%). Logischerweise wäre hier mit einer zunehmenden Symptomatik bei ansteigendem Score zu rechnen, da Beschwerden wie Schmerz, Makrohämaturie und Gewichtsverlust bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium und damit einer komplexeren Struktur verbunden sind (höherer PADUA-Score). Bei uns konnte zwischen den Patientengruppen mit Grad 1 und Grad 2 ein deutlicher Anstieg um ein 2,1-faches Risiko verzeichnet werden. Bei Patienten des Stadiums 3 (PADUA-Score > 10 Punkte) lässt sich ein Rückgang der Symptomatik feststellen. Hieraus ergibt sich die Frage, ob eine Einteilung in eine zwei-gradige PADUA-Klassifikation zu erörtern wäre.

Dieses Kriterium wird jedoch nur von wenigen Autoren berücksichtigt. Das Nierenzellkarzinom ist durch seine häufig frühzeitige Diagnose in der Regel asymptomatisch (49), wodurch der symptomatische Komponente nur wenig Bedeutung zukommt. Wie bei Ficarra et al. mit einer Anzahl von 24 symptomatisch gewordenen Patienten (14,6%), liegt auch bei uns diese Anzahl nur bei 13,1% und repräsentiert damit eben diese Tatsache des meist asymptomatischen Auftretens.

In ihrer Studie von 2009 bemängeln Ficarra et al. eine ungenügende externe Evaluation des PADUA-Scores bei Tumoren mit TNM-Stadium T1b. Stadium pT1a wurde in unserem Kollektiv bei 109 (80,1 %) Fällen vermerkt, pT1b bei 16 (11,8 %) und pT2 nur bei 2 Patienten (1,5 %).

Unsere Arbeit gibt hinsichtlich der TNM-Stadien weitere Einblicke. Wir können für die Auswertung der klinischen TNM-Stadien 149 Patienten (70 %) für cT1a, 49 Patienten für cT1b (23 %) und 13 Patienten (6,1 %) für cT2 angeben. Für die Auswertung der pathologischen TNM-Stadien zeigen sich 107 Fälle (50,2 %) für ein pT1a-Stadium, 27 Fälle (12,7 %) für ein pT1b, 5 Fälle (2,3 %) für ein pT2 und 12 Fälle (5,6 %) für ein pT3-Stadium. Damit liegt die Gesamtzahl an Patienten mit einem Stadium > pT1a bei uns höher, als bei der Studie von Ficarra et al.

Im klinischen T-Stadium konnten nicht die zu erwartenden Ergebnisse bestätigt werden. Das präoperative cT-Stadium zeigte zwar für die moderate-risk Gruppe (Grad 2) ein 4,87-Fach erhöhtes Risiko gegenüber der low-risk Gruppe für ein cT-Stadium > T1a. Bei der high-risk Gruppe nahm das Risiko hingegen wieder auf ein 2,36-faches gegenüber der low-risk Gruppe ab.

Für das pathologische T-Stadium zeigte sich hingegen zwischen den Patienten des PADUA-Scores Grad 1 und Grad 2 ein um das 2,44-Fachen erhöhtes Risiko für ein hohes pTNM-Stadium. Dies stieg bei PADUA- Grad- 3- Patienten sogar auf ein 3,31-Faches.

Aufgrund dieser divergenten Ergebnisse stellt sich auch hier die Frage, ob der PADUA-Score ein guter prognostischer Parameter ist, um die postoperativen Komplikationen wiederzugeben. Diese

## 4. Diskussion

---

Frage haben sich bei der näheren Betrachtung des Scores auch andere Autoren gestellt. Eventuell wäre eine Veränderung zu einem Score, der jeweils getrennt für pT1a und pT1b-Stadien angewendet wird, zu erörtern, nach Hew et al. (71).

Als weitere Alternative schlägt die Arbeitsgruppe eine ausschließliche Betrachtung der klinischen Größe als prognostischen Faktor vor. Anders als es Ficarra et al. postulierte, stellt auch die Tumorgöße allein einen Prädiktor für zu erwartende Komplikationen dar (53). Andererseits beschreibt Waldert et al. in eben derselben Studie, dass der PADUA-Score eine exaktere Auskunft über das Auftreten von Komplikationen liefert, als die alleinige Berücksichtigung der Tumorgöße.

Bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergaben sich Unstimmigkeiten in der Anwendbarkeit des PADUA-Scores, beispielsweise der eigentlich zu erwartende positive Zusammenhang zwischen postoperativer Komplikationsrate mit steigendem PADUA-Score. Mit dem Ziel auf eine höhere Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von Ficarra et al. und den Daten dieser Studie, wurde die logistische Regression in einem zweiten Schritt erneut durchgeführt. Dabei wurde eine zweiteilige Klassifizierung in eine Gruppe mit PADUA-Score  $< 8$  und einer Gruppe mit  $\geq 8$  Punkten wie bei Wen Kong et al. (69) vorgeschlagen und bei Stavros et al. (70) durchgeführt wurde, herangezogen.

Anders als erwartet, konnte mit einer zweiteiligen PADUA-Einteilung ebenfalls keine Aussage über das Auftreten von Komplikationen erreicht werden. Ganz im Gegenteil nahm das Risiko für Komplikationen bei Patienten mit PADUA-Score  $\geq 8$  im Vergleich zu Patienten mit PADUA-Score  $< 8$  sogar ab (OR 0,852). Diese Tatsache kann mit den bereits im vorausgehenden Teil dieses Kapitels angegebenen Gründen erklären lassen. Andererseits spricht die unzureichende Aussagekraft des Scores – auch bei vereinfachter Klassifizierung – gegen eine zukünftige Anwendbarkeit des Scores.

Der Schweregrad postoperativer Komplikationen stellte sich demgegenüber in positiver Korrelation mit dem zweigradig klassifizierten PADUA-Score dar. Dieses Ergebnis zeigte ein knapp 5,5-fache Risikoerhöhung für schwerere Komplikationen bei Patienten mit einem Score  $\geq 8$  Punkte. Allerdings bleibt dieses Ergebnis dem primären Ziel des PADUA-Scores, eine generelle Voraussage postoperativer Komplikationen zu machen, untergeordnet und damit fragwürdig in seiner Wichtigkeit. In der Studie von Stavros et al., in der der Schwellenwert des PADUA-Scores ebenfalls bei  $< 8$  versus  $\geq 8$  Punkten beträgt, zeigen sich andere Ergebnisse: ein signifikanter Anstieg der Komplikationsrate bei Patienten mit höherem PADUA-Score (70).

Bei der statistischen Untersuchung wurde die Zuordnung der Symptome in leichte und komplizierte Komplikationen frei nach klinischer Einschätzung gewählt, was ebenfalls zu einer veränderten Ergebnislage geführt haben kann.

Ein ignifikantes Ergebnis der Analyse des zweigeteilten PADUA-Scores zeigten sich in der Korrelation zwischen PADUA-Score mit klinischem und ein richtungsweisendes mit pathologischem T-Stadium. Es ergaben sich für beide Kriterien plausible Übereinstimmungen mit dem TNM-Stadium im Gegensatz zur drei-geteilten Klassifizierung. Diese Tatsache spricht zwar prinzipiell für die Validität des zweigeteilten PADUA-Scores, andererseits ist diese Aussage von geringfügiger klinischer Bedeutung. Die Auswertung des zweigeteilten PADUA-Scores führt zu keinem eindeutigen Ergebnis. Damit sollte die Anwendbarkeit – auch bei Vereinfachung des Score- durch weitere Untersuchungen überprüft werden.



## 4. Diskussion

---

Um die Diskussion der zugrundeliegenden Fragestellung zu komplettieren, sollte an dieser Stelle ein weiterer in den letzten Jahren entwickelter Score genannt werden.

Der Centrality-Index (C-Index) wurde, wie bereits kurz in der Einleitung dargelegt, im Jahr 2010 von Simmons et al. entwickelt (57). Dabei steht das Verhältnis zwischen Tumorradius und der Distanz zwischen Tumor- und Nierenzentrum im Mittelpunkt. Werte unter 1 bedeuten, dass ein Teil des Tumors im Nierenzentrum liegt. Ein an den Rand des Nierenzentrums angrenzender Tumor wird mit dem Wert 1 versehen, Werte größer 1 bedürfen einer weitergehenden Definition.

2012 wurde der C-Index von der Arbeitsgruppe überdacht und ein modifizierter Score, das Diameter-axial-polar (DAP) System, entwickelt. Dabei werden Kriterien von RENAL- und C-Index-Score kombiniert. Das Resultat stellt eine vereinfachte, mit weniger Messfehlern versehene Version des früheren Systems dar.

Die drei Scores (RNS), das PADUA-, RENAL- und C-Index- Systems, bilden den Hauptbestandteil der im Moment im Rahmen der partieller Nierenresektion geführten Diskussionen.

Ein Problem bei der Vergleichbarkeit verschiedener Scoringsysteme stellt die fehlende standardisierte Methodik zur Beschreibung renaler Neubildungen dar (77). Dadurch ist es schwierig, die Unterschiede und Outcomes der gleichen Interventionen unterschiedlicher Krankenhäuser mit den jeweiligen Operateuren herauszufinden.

Bylund et al. (82) konnte in einer Studie von 2012 für alle drei Scoresysteme eine positive Korrelation mit der Ischämiezeit aufzeigen, wobei der C-Index über den stärksten Zusammenhang verfügte. Sie war anderen Parametern, der Tumorlokalisation und der Tumorgroße weitaus überlegen. Für andere Parameter wie Operationszeit, Blutverlust und GFR-Änderungen wurde kein aussagekräftiger Zusammenhang gefunden. Hingegen fand Okhunov et al. für den C-Index ebenfalls einen Zusammenhang mit der Hospitalisationsdauer (66). In derselben Studie konnten exzellente Ergebnisse hinsichtlich der Streubreite der Beobachtungsunterschiede verschiedener Betrachter für den C-Index, den PADUA- und den RENAL-Score bezüglich der Streubreite festgestellt werden. Dieses Resultat bestätigt die Objektivität der Scores und ihrer Anwendbarkeit. Unabhängig voneinander wurden an mehreren Institutionen durch unterschiedliche Ärzte/Operateure vergleichbare Ergebnisse erzielt.

Aus der Studienlage wird ersichtlich, dass dem PADUA- sowie dem RENAL-Score im Augenblick höherer Aufmerksamkeit geschenkt wird als dem C-Index (82).

Als Alternative zu den Scoring-Systemen wird die Tumorgroße als weiterhin meist beachtetes Kriterium bei der Operationsplanung zur Nierenteilresektion herangezogen. Die Validierung dieser Größe im Zusammenhang mit dem postoperativen Verlauf (Auftreten von Komplikationen, Veränderung der GFR) ist in der Vergangenheit am weitreichendsten untersucht worden (83). Allerdings wird sie von jedem der Scores in untergeordneter Variation als Bestandteil seiner Validierung berücksichtigt (82).

Eindeutig konnte sich noch kein Score bislang zu einem klaren Favoriten entwickeln. Die meisten Autoren bevorzugen einen der Scores zur Validierung ihrer Daten. Die Entscheidung mit welchem Scoringssystem zukünftig am erfolgversprechendsten eine Graduierung vorgenommen werden kann, bleibt offen.

## 4. Diskussion

---

Zur Vervollständigung der Arbeit müssen einige Einschränkungen genannt werden. Dabei sind in einem ersten Punkt die retrospektive Datenerhebung und die damit verbundenen Limitationen zu nennen. In unsere zugrundeliegende Patientenstatistik flossen maligne sowie auch benigne Tumorentitäten mit ein. Diese Auswertung auch nicht-maligner Histologien könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse haben, da der PADUA-Score ausschließlich für maligne Tumoren der Niere entwickelt wurde. Da allerdings eine präoperative Aussage über Gut- oder Bösartigkeit nicht getroffen werden konnte, sondern erst postoperativ durch histologische Untersuchung möglich war, ist die Beobachtung des Zusammenhangs zwischen PADUA-Score und Histologie interessant und wurde von uns mit in die Auswertung integriert. Auch ein multiples Auftreten von Tumoren wurde in die Statistik eingeschlossen.

Eine erhebliche Einschränkung der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl an Patienten mit hohem PADUA-Score (PADUA-Wert  $\geq 10$ ). Mit einem Vorkommen von 150 niedrigem-, 47 mittlerem und 16 hohem Grad-Patienten ist das Verhältnis unausgewogen und kann sich limitierend auf das Ergebnis auswirken. Allerdings lässt sich diese Verteilung bei durchschnittlicher Krankenhauspopulation nicht vermeiden, da das Nierenzellkarzinom nun mal eine Tumorerkrankung ist, die meist frühzeitig diagnostiziert wird und daher mit einem niedrigen PADUA-Scores einhergeht. Die Auswertung postoperativer Komplikationen könnte durch die relativ geringe Anzahl an Patienten mit vorkommenden Komplikationen beeinflusst worden sein. Bei einem Patientengut mit einem stärkeren Vorkommen von Komplikationen und diese mit noch stärker divergierenden Schweregraden könnte eine deutlichere Korrelation vermutet werden.

Die Operationen wurden in offener Verfahrensweise durchgeführt. Diese Tatsache macht die Vergleichbarkeit mit anderen chirurgischen Vorgehen schwierig. Auch wurden die Operationen von verschiedenen Operateuren durchgeführt. Dadurch verändert sich die Objektivität des Operationsverfahrens. Ein jeder Operateur verfügt über seine speziellen Techniken und Eigenschaften, welche den perioperativen Verlauf beeinflussen. Außerdem ist natürlich mit unterschiedlichen Erfahrungsgraden der verschiedenen Operateure zu rechnen.

Schlussfolgernd muss an dieser Stelle festgestellt werden, dass weiterhin keine eindeutige Datenlage vorliegt. Es wird deutlich, dass sich die Ischämiezeit als ein deutlich positiv korrelierender Faktor mit dem PADUA-Grad darstellt. Die Ischämiezeit stellt damit ein besonderes Gütekriterium dar, da sie nicht nur mit dem PADUA-Score korreliert, sondern gleichfalls mit den beiden anderen meist diskutierten Scores- dem RENAL-Score und dem C-Index. Diese Feststellung wurde nicht nur von uns gemacht, auch die meisten der hier berücksichtigten und zitierten Autoren konnten diese gleichen Erkenntnisse veröffentlichen (84).

Es bleibt weiteren Studien vorbehalten, eine genauere Anwendbarkeit und eine eventuelle Modifikation des PADUA-Scores vorzunehmen oder diesen gegebenenfalls mit anderen Scores zu kombinieren.

### 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Auswertung des PADUA-Scores zur Verlaufsbeurteilung perioperativer Komplikationen nach partieller Nephrektomie. Die Beurteilung von Komplikationen nach partieller Nephrektomie hat durch die zunehmende klinische Anwendung dieses operativen Vorgehens in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Durch verbesserte Bildgebung können Nierenzellkarzinome heute in frühen Stadien diagnostiziert werden und die damit einhergehenden kleineren Befunde erlauben eine Nierenteilresektion an Stelle einer radikalen Nephrektomie. Der im Rahmen der partiellen Nephrektomie entwickelte PADUA-Score (Ficarra et al. 2009) konzentriert sich zur Voraussage möglicher Komplikationen auf anatomische Kriterien und beurteilt nicht wie bisher üblich ausschließlich die klinischen Tumorgröße. Zu den anatomischen Kriterien des PADUA-Scores gehören die longitudinale Lokalisationen, die exophytischen Läsionen, die Rand-, Sinus- und Hohlsysteminfiltrationen sowie die Größe des Tumors, woraus sich ein niedriger PADUA-Score (6-7 Punkte), ein mittlerer PADUA-Score (8-9 Punkte) und ein hoher PADUA-Score ( $\geq 10$  Punkte) ergeben.

Das Ziel der Arbeit war es, anhand retrospektiv ausgewerteter Patientendaten den PADUA-Score im eigenen Krankengut zu bewerten.

Es wurden für 213 mit Nierenteilresektion behandelte Patienten aus den Jahren 2009 bis 2013 (Urologische Klinik der Universität Rostock) die PADUA-Kriterien retrospektiv erfasst. Durch eine logistische und lineare statistische Regressionsanalyse (IBM SPSS Statistics®) wurden die Zusammenhänge zwischen PADUA-Score und patientenrelevanten Kriterien untersucht.

Die Ergebnisse der hier untersuchten Patientengruppe zeigen bezüglich des Risikos postoperativer Komplikationen wie auch des Schweregrades der Komplikationen ein anderes Ergebnis als die Studie der Erstbeschreiber des PADUA-Scores (Ficarra et al.). Mit einem PADUA-Score von 6-9 Punkten blieb das Risiko, Komplikationen zu entwickeln, nahezu unverändert, ab einem Score von 10 Punkten verringerte es sich dagegen. Eine negative Korrelation mit dem PADUA-Score zeigten die Kriterien steigender Grad der Clavien-Klassifikation, Hospitalisationszeit, Alter, BMI-Wert und die Untersuchung der Tumorphistologien mit der Unterscheidung maligne/ benigne sowie klarzellige und papilläre Differenzierung. Auch für das klinische und pathologische T-Stadium (TNM-Klassifikation) zeigt sich ein nur teilweise plausibel erklärbares Ergebnis. Ein positiver Zusammenhang konnte hinsichtlich der Ischämiezeit, der Operationszeit und dem Blutverlust festgestellt werden. Die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhanges zwischen PADUA-Score und klinischen Symptomen zeigte zwischen PADUA-Grad 1 (6-7 Punkte) und PADUA-Grad 2 (8-9 Punkte) einen deutlichen Anstieg des Risikos auf das 2,1-Fache. Ab PADUA-Grad 3 ( $\geq 10$  Punkte) war eine Abnahme des Risikos zu beobachten.

Diese Beobachtungen führten zu weiteren Analysen mit einem zweigeteiltem (anstatt dreigeteilten) PADUA-Score ( $< 8$  versus  $\geq 8$  Punkten), um eine mögliche Modifikation des Scores diskutieren zu können. Auch bei einem zweigeteilten PADUA-Score zeigte sich eine negative Korrelation mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Hingegen war der Schweregrad postoperativer Komplikationen bei PADUA-Grad  $\geq 8$  Punkten um das knapp 5,5-Fache erhöht im Vergleich zu Patienten mit einem PADUA-Grad  $< 8$  Punkten. Ein positiver Zusammenhang bestand ebenfalls zwischen dem klinischen und pathologischen T-Stadium und der zweigeteilten PADUA-Einteilung.

Die hier erhobenen Ergebnisse können die Aussagen der Erstbeschreiber des PADUA-Scores

## 5. Zusammenfassung

---

nicht unterstützen. Ein Nutzen des PADUA-Scores für die klinische Routine ergab sich allenfalls für einen vereinfachten, nur zweigeteilten PADUA-Score. Damit zeigt diese Arbeit ähnliche Diskrepanzen wie sie auch andere Arbeitsgruppen bezüglich des PADUA-Scores im Gegensatz zu den Erstbeschreibern fanden.

## 6. Thesen

1. Das Ziel der Arbeit war die Auswertung des PADUA-Scores im Rahmen der partiellen Nephrektomie, um einen Beitrag für die zukünftige Entwicklung eines präoperativ erfassten Scores zur Voraussage über mögliche Komplikationen bei Nierenteilresektion zu liefern.
2. Erfasst wurden 213 Patienten, bei denen zwischen 2009 und 2013 an der Urologischen Klinik der Universität Rostock eine partielle Nephrektomie (Nierenteilresektion) durchgeführt wurde und deren PADUA-Scores retrospektiv erhoben wurden.
3. Für Patienten mit einem PADUA-Score 8-9 war das Komplikationsrisiko im Vergleich zu Patienten mit 6-7 Punkten in etwa gleich, und war bei Patienten mit  $\geq 10$  Punkten sogar um zirka die Hälfte geringer.
4. Der PADUA-Score korrelierte mit dem Schweregrad postoperativer Komplikationen. Das Risiko für schwerwiegende Komplikationen stieg um ein 9-Faches für Patienten mit einem PADUA-Score von 8-9 Punkten gegenüber solchen mit 6-7 Punkten. Patienten mit  $\geq 10$  Punkten hatten ein etwa ein gleiches Risiko wie Patienten mit 6-7 Punkten.
5. Positive Assoziationen zeigten sich bei der Voraussage des PADUA-Scores bezüglich Operationszeit, Ischämiezeit (intraoperative Durchblutungsstopp) und der Menge des Blutverlustes.
6. Eine negative Korrelation mit dem PADUA-Score zeigten Hospitalisationsdauer, Patientenalters, BMI-Wert und die histologische Differenzierung.
7. Die Korrelation des PADUA-Scores mit dem Auftreten klinischer Symptome zeigte eine Zunahme um ein 2,1-faches Risiko von PADUA-Score 6-7 auf 8-9 Punkte. Bei  $\geq 10$  Punkten war eine Abnahme der Symptome zu beobachten/erkennen.
8. Bei der zweigeteilten PADUA-Einteilung ( $< 8$  Punkte versus  $\geq 8$  Punkte) nahm die Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen mit niedrigerem PADUA-Score ab (OR 0,94). Hingegen stieg die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen um ein knapp 5,5-Faches bei einem Score  $\geq 8$  Punkte an.
9. Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem zweigeteilten PADUA-Score und dem klinischen sowie pathologischen T-Stadium beobachtet werden.
10. Die hier erhobenen Ergebnisse können die prognostische Bedeutung, die andere Autoren für die Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen bei der Nierenteilresektion dem PADUA-Score zumessen, nicht bestätigen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, u. a. Nephrectomy Induced Chronic Renal Insufficiency is Associated With Increased Risk of Cardiovascular Death and Death From Any Cause in Patients With Localized cT1b Renal Masses. *J Urol.* April 2010;183(4):1317–23.
2. Pahernik S, Roos F, Röhrig B, Wiesner C, Thüroff JW. Elective Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma Larger Than 4 cm. *J Urol.* Januar 2008;179(1):71–4.
3. Antonelli A, Cozzoli A, Nicolai M, Zani D, Zanotelli T, Perucchini L, u. a. Nephron-Sparing Surgery versus Radical Nephrectomy in the Treatment of Intracapsular Renal Cell Carcinoma up to 7 cm. *Eur Urol.* April 2008;53(4):803–9.
4. Boulière F, Crepel M, Bigot P, Pignot G, Bessede T, de la Taille A, u. a. Intérêt de la néphrectomie partielle pour la préservation de la fonction rénale des patients ayant une tumeur rénale de plus de 4 cm. *Prog En Urol.* November 2011;21(12):842–50.
5. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, u. a. Long-Term Outcomes After Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma Larger Than 4 cm. *J Urol.* Januar 2009;181(1):35–41.
6. Schiebler TH, Korf H-W. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10., vollst. überarb. Aufl. 2007. Darmstadt: Steinkopff; 2007. 916 S.
7. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Auflage: 31. Aufl. 2011. Heidelberg: Springer; 2010. 979 S.
8. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, u. a. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* Mai 2015;67(5):913–24.
9. Fornara, Hoda. Das Nierenzellkarzinom - Springer. September 2011; Verfügbar unter: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00120-011-2677-5/fulltext.html>
10. Rohde V. Nierenzellkarzinom (NZK). In: Facharztwissen Urologie [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2010. S. 199–222. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-01626-4\\_15](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-01626-4_15)
11. Eisenberg MS, Cheville JC, Thompson RH, Kaushik D, Lohse CM, Boorjian SA, u. a. Association of Microvascular and Capillary-Lymphatic Invasion with Outcome in Patients with Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* Juli 2013;190(1):37–43.
12. Eble JN, International Agency for Research on Cancer WHO Working Group on Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Editorial and consensus conference WHO Working Group on Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs: [... editorial and consensus conference in Lyon, France, December 14 - 18, 2002]. Lyon: IARC Press; 2006.

## 7. Literaturverzeichnis

---

13. Boström A-K, Möller C, Nilsson E, Elfving P, Axelson H, Johansson ME. Sarcomatoid conversion of clear cell renal cell carcinoma in relation to epithelial-to-mesenchymal transition. *Hum Pathol.* Mai 2012;43(5):708–19.
14. Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Delahunt B, Brunelli M, u. a. Molecular Genetic Evidence for the Independent Origin of Multifocal Papillary Tumors in Patients with Papillary Renal Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 15. Oktober 2005;11(20):7226–33.
15. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, u. a. Survival Analysis of 130 Patients with Papillary Renal Cell Carcinoma: Prognostic Utility of Type 1 and Type 2 Subclassification. *Urology.* Februar 2007;69(2):230–5.
16. Behnes CL, Schlegel C, Shoukier M, Magiera I, Henschke F, Schwarz A, u. a. Hereditary papillary renal cell carcinoma primarily diagnosed in a cervical lymph node: a case report of a 30-year-old woman with multiple metastases. *BMC Urol.* 15. Januar 2013;13(1):3.
17. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, u. a. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma – A multicentre study. *Eur J Cancer.* Oktober 2012;48(15):2347–52.
18. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of Collecting Duct Histology on Renal Cell Cancer Outcome. *J Urol.* Dezember 2009;182(6):2595–600.
19. Richard S, Lidereau R, Giraud S. The growing family of hereditary renal cell carcinoma [Internet]. Verfügbar unter: <http://ndt.oxfordjournals.org>
20. Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, Harmsen WS, Sebo TJ, Callstrom MR, u. a. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int.* 2012;110(10):1444–8.
21. Katabathina VS, Garg D, Prasad SR, Vikram R. Cystic Renal Neoplasms and Renal Neoplasms Associated With Cystic Renal Diseases in Adults: Cross-Sectional Imaging Findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(6):659–68.
22. Bosniak MA. The Bosniak Renal Cyst Classification: 25 Years Later. *Radiology.* 1. März 2012;262(3):781–5.
23. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can Urol Assoc J.* April 2010;4(2):98–9.
24. Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* Springer-Verlag; 2014. 691 S.
25. Remzi M, Marberger M. Renal Tumor Biopsies for Evaluation of Small Renal Tumors: Why, in Whom, and How? *Eur Urol.* Februar 2009;55(2):359–67.
26. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The Value of Preoperative Needle Core Biopsy for Diagnosing Benign Lesions Among Small, Incidentally Detected Renal Masses. *J Urol.* Oktober 2008;180(4):1257–61.

## 7. Literaturverzeichnis

---

27. Ficarra V, Schips L, Guillè F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, u. a. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104(5):968–74.
28. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. Oktober 1982;6(7):655–63.
29. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. [Internet]. Verfügbar unter: <http://about.reader?url=http%3A%2F%2Fovidsp.tx.ovid.com%2Fsp-3.17.0a%2Fovidweb.cgi%3FT%3DJS%26PAGE%3Dfulltext%26D%3Dovft%26AN%3D00000478-201310000-00003%26NEWS%3DN%26CSC%3DY%26CHANNEL%3DPubMed>
30. Poon SA, Silberstein JL, Chen LY, Ehdaie B, Kim PH, Russo P. Trends in Partial and Radical Nephrectomy: An Analysis of Case Logs from Certifying Urologists. *J Urol*. August 2013;190(2):464–9.
31. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, u. a. A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. April 2011;59(4):543–52.
32. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, u. a. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. September 2006;7(9):735–40.
33. Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Ng CK, DiPietro J, Shin B, Shariat SF, u. a. Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy: Complication Comparison Using the Clavien System. *JSLs*. 2012;16(1):38–44.
34. Yu H, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu JC. Use, Costs and Comparative Effectiveness of Robotic Assisted, Laparoscopic and Open Urological Surgery. *J Urol*. April 2012;187(4):1392–9.
35. Patel HD, Mullins JK, Pierorazio PM, Jayram G, Cohen JE, Matlaga BR, u. a. Trends in Renal Surgery: Robotic Technology is Associated with Increased Use of Partial Nephrectomy. *J Urol*. April 2013;189(4):1229–35.
36. Pahernik S, Roos F, Hampel C, Gillitzer R, Melchior SW, Thüroff JW. Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma With Normal Contralateral Kidney: 25 Years of Experience. *J Urol*. Juni 2006;175(6):2027–31.
37. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic Radical Versus Partial Nephrectomy for Tumors >4 cm: Intermediate-term Oncologic and Functional Outcomes. *Urology*. Mai 2009;73(5):1077–82.
38. Lane BR, Campbell SC, Gill IS. 10-Year Oncologic Outcomes After Laparoscopic and Open



## 7. Literaturverzeichnis

---

Partial Nephrectomy. J Urol. Juli 2013;190(1):44–9.

39. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, u. a. Radical versus partial nephrectomy. Cancer. 2009;115(7):1465–71.

40. Weight CJ, Lieser G, Larson BT, Gao T, Lane BR, Campbell SC, u. a. Partial Nephrectomy Is Associated with Improved Overall Survival Compared to Radical Nephrectomy in Patients with Unanticipated Benign Renal Tumours. Eur Urol. August 2010;58(2):293–8.

41. Jeldres C, Patard J-J, Capitanio U, Perrotte P, Suardi N, Crepel M, u. a. Partial Versus Radical Nephrectomy in Patients With Adverse Clinical or Pathologic Characteristics. Urology. Juni 2009;73(6):1300–5.

42. Lane BR, Gill IS, Fergany AF, Larson BT, Campbell SC. Limited Warm Ischemia During Elective Partial Nephrectomy has Only a Marginal Impact on Renal Functional Outcomes. J Urol. Mai 2011;185(5):1598–603.

43. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, Stief C, Gill I, Guazzoni G, u. a. Assessing the Impact of Ischaemia Time During Partial Nephrectomy. Eur Urol. Oktober 2009;56(4):625–35.

44. Arceo-Olaiz R, de la Morena JM, Hernandez V, Llorente C. The role of ischemia in the deterioration of renal function after partial nephrectomy. Arch Esp Urol. Mai 2013;66(4):350–8.

45. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA, Thompson RH, u. a. Comparison of Cold and Warm Ischemia During Partial Nephrectomy in 660 Solitary Kidneys Reveals Predominant Role of Nonmodifiable Factors in Determining Ultimate Renal Function. J Urol. Februar 2011;185(2):421–7.

46. Lane BR, Tiong H-Y, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, u. a. Management of the Adrenal Gland During Partial Nephrectomy. J Urol. Juni 2009;181(6):2430–7.

47. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Pijck L, u. a. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. Eur Urol. Januar 2009;55(1):28–34.

48. Hiess M, Ponholzer A, Lamche M, Schramek P, Seitz C. [The Clavien-Dindo classification of complications used for radical prostatectomy]. Wien Med Wochenschr 1946. August 2014;164(15-16):297–301.

49. Gnant M, Schlag PM. Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis. Springer Science & Business Media; 2008. 519 S.

50. Rieken M, Shariat SF. Renal Cancer Therapy: Going Forward by Going Backward? Eur Urol. Mai 2013;63(5):890–1.

51. McDermott DF. Immunotherapy and targeted therapy combinations in renal cancer. Curr Clin Pharmacol. August 2011;6(3):207–13.

## 7. Literaturverzeichnis

---

52. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, u. a. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. *Eur Urol*. November 2009;56(5):786–93.
53. Waldert M, Waalkes S, Klatte T, Kuczyk MA, Weibl P, Schüller G, u. a. External validation of the preoperative anatomical classification for prediction of complications related to nephron-sparing surgery. *World J Urol*. August 2010;28(4):531–5.
54. Lavallée LT, Desantis D, Kamal F, Blew B, Watterson J, Mallick R, u. a. The association between renal tumour scoring systems and ischemia time during open partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 15. Mai 2012;1–8.
55. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. September 2009;182(3):844–53.
56. Reyes J, Canter D, Putnam S, Simhan J, Smaldone MC, Kutikov A, u. a. Thermal ablation of the small renal mass: Case selection using the R.E.N.A.L.-Nephrometry Score. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. Oktober 2013;31(7):1292–7.
57. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method. *J Urol*. Mai 2010;183(5):1708–13.
58. Cancer of the Kidney and Renal Pelvis - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [zitiert 17. Juli 2015]. Verfügbar unter: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
59. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, u. a. Radical Nephrectomy for pT1a Renal Masses May be Associated With Decreased Overall Survival Compared With Partial Nephrectomy. *J Urol*. Februar 2008;179(2):468–73.
60. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal Function After Nephron-sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy: Results from EORTC Randomized Trial 30904. *Eur Urol*. Februar 2014;65(2):372–7.
61. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische Regression. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(S 01):e33–5.
62. Kundt G, Krentz H. Epidemiologie und Medizinische Biometrie: Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung - Mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben. 3., überarb. u. aktualis. Aufl. Aachen: Shaker; 2008.
63. Bender R, Lange S. Thieme E-Books & E-Journals - DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift / Ausgabe; Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/issue/10.1055/s-002-6753>
64. Steinbach S. Der Einfluss des Ausbaustandes des nationalen Personalmanagements auf den Professionalisierungsgrad des internationalen Managements mittelständischer Unternehmen: Eine transaktionskostentheoretisch fundierte empirische Analyse. *diplom.de*; 2003. 123 S.

## 7. Literaturverzeichnis

---

65. Timischl W. Angewandte Statistik: Eine Einführung für Biologen und Mediziner. 3. Aufl. Springer Vienna; 2013. 564 S.
66. Zhamshid Okhunov SR-B. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. *J Endourol Endourol Soc.* 2011;25(12):1921–4.
67. Zhang Z-Y, Tang Q, Li X-S, Zhang Q, Mayer WA, Wu J-Y, u. a. Clinical analysis of the PADUA and the RENAL scoring systems for renal neoplasms: A retrospective study of 245 patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol.* 2014;21(1):40–4.
68. Hennis PML, Kroeze SGC, Bosch JLHR, Jans JJM. Impact of comorbidity on complications after nephrectomy: use of the Clavien Classification of Surgical Complications. *BJU Int.* 2012;110(5):682–7.
69. Kong W, Zhang J, Dong B, Chen Y, Xue W, Liu D, u. a. Application of a standardized anatomical classification in a Chinese partial nephrectomy series. *Int J Urol.* 2012;19(6):551–8.
70. Tyritzis SI, Papadoukakis S, Katafigiotis I, Adamakis I, Anastasiou I, Stravodimos KG, u. a. Implementation and external validation of Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score for predicting complications in 74 consecutive partial nephrectomies. *BJU Int.* 2012;109(12):1813–8.
71. Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, Axwijk PH, Can C, Horenblas S, u. a. Critical Appraisal of the PADUA Classification and Assessment of the R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. *J Urol.* Juli 2011;186(1):42–6.
72. Spaliviero M, Poon BY, Aras O, Di Paolo PL, Guglielmetti GB, Coleman CZ, u. a. Interobserver variability of R.E.N.A.L., PADUA, and centrality index nephrometry score systems. *World J Urol.* 24. August 2014;
73. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, u. a. The RENAL Nephrometry Score and the PADUA Classification for the Prediction of Perioperative Outcomes in Patients Receiving Nephron-Sparing Surgery: Feasible Tools to Predict Intraoperative Conversion to Nephrectomy. *Urol Int.* 2013;91(3):261–8.
74. Kruck S, Anastasiadis AG, Walcher U, Stenzl A, Herrmann TRW, Nagele U. Laparoscopic partial nephrectomy: risk stratification according to patient and tumor characteristics. *World J Urol.* Oktober 2012;30(5):639–46.
75. Mottrie A, Schatteman P, De Wil P, De Troyer B, Novara G, Ficarra V. Validation of the preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) score in a robot-assisted partial nephrectomy series. *World J Urol.* August 2013;31(4):799–804.
76. Waldert M, Waalkes S, Klatte T, Kuczyk M. External validation of the preoperative anatomical classification for prediction of complications related to nephron-sparing surgery - Springer. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00345-010-0577-8/fulltext.html>
77. Bigot P, Hétet J-F, Bernhard J-C, Fardoun T, Audenet F, Xylinas E, u. a. Nephron-Sparing

## 7. Literaturverzeichnis

---

Surgery for Renal Tumors Measuring More Than 7 cm: Morbidity, and Functional and Oncological Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. Februar 2014;12(1):e19–27.

78. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, u. a. Objective Measures of Renal Mass Anatomic Complexity Predict Rates of Major Complications Following Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. Oktober 2011;60(4):724–30.

79. Roscigno M, Ceresoli F, Naspro R, Montorsi F, Bertini R, Pozzo LFD. Predictive Accuracy of Nephrometric Scores Can Be Improved by Adding Clinical Patient Characteristics: A Novel Algorithm Combining Anatomic Tumour Complexity, Body Mass Index, and Charlson Comorbidity Index to Depict Perioperative Complications After Nephron-sparing Surgery. *Eur Urol*. Januar 2014;65(1):259–62.

80. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. Mai 2003;27(5):612–24.

81. Satasivam P, Sengupta S, Rajarubendra N, Chia PH, Munshey A, Bolton D. Renal lesions with low R.E.N.A.L nephrometry score are associated with more indolent renal cell carcinomas (RCCs) or benign histology: findings in an Australian cohort. *BJU Int*. 2012;109:44–7.

82. Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, Venkatesh R, Preston DM, Strup SE, u. a. Association of Tumor Size, Location, R.E.N.A.L., PADUA and Centrality Index Score with Perioperative Outcomes and Postoperative Renal Function. *J Urol*. November 2012;188(5):1684–9.

83. Waldert M, Klatte T. Nephrometry scoring systems for surgical decision-making in nephron-sparing surgery: *Curr Opin Urol*. September 2014;24(5):437–40.

84. Wang L, Wu Z, Ye H, Li M, Sheng J, Liu B, u. a. Correlations of Tumor Size, RENAL, Centrality Index, Preoperative Aspects and Dimensions Used for Anatomical, and Diameter-axial-polar Scoring With Warm Ischemia Time in a Single Surgeon's Series of Robotic Partial Nephrectomy. *Urology*. Mai 2014;83(5):1075–80.

## 8. Anhang

---

## 8. Anhang

### 8.1. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie seine stete Hilfe und Begleitung auf dem Weg zur Fertigstellung der Arbeit.

Ganz besonderen Dank gebührt Frau Dr. med. Desiree-Louise Dräger, die mich durch die Heranführung an das Thema, die immer wieder richtungsweisenden Hilfestellungen und die Zusammenstellung von Daten tatkräftig unterstützt hat.

Für die Betreuung in statistischen Fragen bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Math. Doreen Diedrich, durch deren Geduld und guten Ideen die Arbeit ermöglicht werden konnte..

Darüberhinaus gilt mein Dank ebenfalls Herrn Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt vom Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Eltern, die die Fertigstellung der Arbeit mit Geduld, Korrekturvorschlägen und gutem Zuspruch gefördert haben.

## 8. Anhang

---

### 8.2. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbst angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Rostock, den

.....

Veronika Quetz

### Abbildungsnachweis

Abbildung 1: PADUA - Einteilung nach Ficarra et al. (nach Ficarra et. al., 2009) .....	16
Abbildung 2: Lokalisations- Punkteverteilung des RENAL- Scores (nach Kutikov et. al., 2009).....	17
Abbildung 3: Altersverteilung in Prozent zum Zeitpunkt der Operation .....	25
Abbildung 4: Geschlechtsverteilung mit Prozentangabe .....	25
Abbildung 5: Verteilung der BMI-Werte mit Prozentangabe .....	26
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Symptome .....	26
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung des klinischen T- Stadiums .....	27
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der klinischen Tumorgöße (mm) .....	28
Abbildung 9: Prozentuale Häufigkeitsverteilung des PADUA- Grades mit geschlechtsspezifischer Verteilung.....	30
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Operationsdauer (min) .....	31
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Ischämiezeit (min) .....	31
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der stationären Behandlungsdauer (Tage) .....	32
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der postoperativ gefundenen Histologien .....	33
Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeitsverteilung postoperativer Komplikationen .....	34
Abbildung 15: Prozentuales Vorkommen des Schweregrads postoperativer Komplikationen mit geschlechtsspezifischer Aufteilung .....	35
Abbildung 16: Prozentuales Vorkommen der Clavien- Einteilung.....	36
Abbildung 17: Lineare Regressionsanalyse - Alter (Jahre) .....	41
Abbildung 18: Lineare Regressionsanalyse - BMI.....	42
Abbildung 19: Lineare Regressionsanalyse - Operationszeit (min) .....	42
Abbildung 20: Lineare Regressionsanalyse - Ischämiezeit (min) .....	43
Abbildung 21: Lineare Regressionsanalyse - intraoperativer Blutverlust (ml) .....	44
Abbildung 22: Lineare Regressionsanalyse - Krankenhausaufenthalt (Tage) .....	45

### Tabellennachweis

Tabelle 1: Hereditäre Nierenzellkarzinome .....	5
Tabelle 2: Bosniak- Klassifikation .....	6
Tabelle 3: TNM- Stadium des Nierenzellkarzinoms .....	7
Tabelle 4: Tumorstadien nach UICC des Nierenzellkarzinoms .....	8
Tabelle 5: Fuhrman- Einteilung .....	9
Tabelle 6: Therapeutische Maßnahmen.....	11
Tabelle 7: Clavien- Klassifikation.....	12
Tabelle 8: First- und Second- Line Therapie beim metastasierten NZK (EAU 2010) .....	13
Tabelle 9: PADUA- Kriterien.....	14
Tabelle 10: PADUA- Score und Grad.....	15
Tabelle 11: Kriterien des RENAL- Scores .....	17
Tabelle 12: RENAL- Score.....	18
Tabelle 13: Prognose des Nierenzellkarzinoms.....	19
Tabelle 14: Abhängige Variable der logistischen Regression .....	23
Tabelle 15: Patientendaten für PADUA- Kriterien .....	29
Tabelle 16: Patientendaten für PADUA- Score.....	29
Tabelle 17: Patientenwerte für PADUA- Grad .....	30
Tabelle 18: Patientenwerte für das pT-Stadium.....	32
Tabelle 19: Auftreten postoperativer Komplikationen im Geschlechtervergleich.....	35
Tabelle 20: Clavien- Grade- Vorkommen nach PADUA- Grad.....	36
Tabelle 21: Ergebnisse der binär log. Regression mit drei- geteilter PADUA- Klassifikation.....	38
Tabelle 22: Ergebnisse der binär log. Regression mit zwei- geteilter PADUA- Klassifikation .....	40
Tabelle 23: Lineare Regressionsanalyse - Alter (Jahre).....	41
Tabelle 24: Lineare Regressionsanalyse - BMI .....	41
Tabelle 25: Lineare Regressionsanalyse - Operationszeit (min).....	43
Tabelle 26: Lineare Regressionsanalyse - Ischämiezeit (min).....	43
Tabelle 27: Lineare Regressionsanalyse - intraoperativer Blutverlust (ml).....	44
Tabelle 28: Lineare Regressionsanalyse - Krankenhausaufenthalt (Tage).....	44



### Abkürzungsverzeichnis

PADUA: Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification

NZK:	Nierenzellkarzinom
RN:	Radikale Nephrektomie
PN:	Partielle Nephrektomie
HPRC:	Hereditary papillary renal carcinoma
HLRCC:	Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma
VHL:	von- Hippel-Lindau-Syndrom
BHD:	Birt-Hogg-Dubé-Syndrom
TSC:	Tuberöse Sklerose
MCDK:	Multicystic dysplastic kidney
ARPKD:	Autosomal recessive polycystic kidney disease
ADPKD:	Autosomal dominant polycystic kidney disease
UICC:	Union internationale contre le cancer
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
RFA:	Radiofrequenzablation
HIFU:	High intensity focused ultrasound
TKI:	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
INF:	Interferon
mTOR:	mechanistic Target of Rapamycin
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
TNM:	T = Tumor, N = Nodes (Lymphknoten), M = Metastasen
RNS:	Renal Nephrometry Score
SD:	Standardabweichung
MW:	Mittelwert